

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu mRNA očkovacia látka proti COVID-19 (modifikovaný nukleozid)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Toto je viacdávková injekčná liekovka s oranžovým viečkom a pred použitím sa musí zriediť.

Jedna injekčná liekovka (1,3 ml) obsahuje po nariadení 10 dávok po 0,2 ml, pozri časti 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 10 mikrogramov raxtozinameranu, mRNA očkovacej látky proti COVID-19 (zapuzdrenej do lipidových nanočastíc).

Raxtozinameran je jednovláknová mediátorová RNA (mRNA) s čiapočkou na 5' konci produkovaná pomocou bezbunkovej transkripcie *in vitro* z príslušných matric DNA, kódujúca „spike“ (S) proteín vírusu SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na injekčnú disperziu (sterilný koncentrát).

Očkovacia látka je vo forme bielej až sivobielej zmrazenej disperzie (pH 6,9 - 7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Očkovacia látka Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu je indikovaná na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného SARS-CoV-2 u detí vo veku 5 až 11 rokov.

Použitie tejto očkovacej látky má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Deti vo veku 5 až 11 rokov (t.j. 5 až menej ako 12 rokov)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/dávka sa podáva intramuskulárne po nariadení ako jedna 0,2 ml dávka pre deti vo veku 5 až 11 rokov, nezávisle od stavu predchádzajúceho očkovania proti COVID-19 (pozri časti 4.4 a 5.1).

Osobám, ktoré boli predtým očkované očkovacou látkou proti COVID-19, sa má Comirnaty Omicron XBB.1.5 podať najskôr 3 mesiace po poslednej dávke očkovacej látky proti COVID-19.

Ťažko imunokompromitované osoby vo veku 5 rokov a staršie

Ťažko imunokompromitovaným osobám sa môžu podľa národných odporúčaní podať ďalšie dávky (pozri časť 4.4).

Očkovacia látka Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/dávka sa má používať len u detí vo veku 5 až 11 rokov.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú pediatrické liekové formy pre dojčatá a deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku týchto ďalších liekových foriem.

Bezpečnosť a účinnosť očkovacej látky u dojčiat vo veku menej ako 6 mesiacov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu sa má podávať intramuskulárne po nariadení (pozri časť 6.6).

Po nariadení obsahujú injekčné liekovky Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 dávok po 0,2 ml očkovacej látky. Aby bolo možné získať 10 dávok z jednej injekčnej liekovky, majú sa používať injekčné striekačky a/alebo ihly s malým mŕtvym priestorom. Kombinácia injekčnej striekačky s malým mŕtvym priestorom a ihly nemá mať mŕtvu priestor väčší ako 35 mikrolitrov. Pri použití štandardných injekčných striekačiek a ihliel nemusí byť objem dostatočný na získanie 10 dávok z jednej injekčnej liekovky. Nezávisle od typu injekčnej striekačky a ihly:

- Každá dávka musí obsahovať 0,2 ml očkovacej látky.
- Ak zvyšné množstvo očkovacej látky v injekčnej liekovke nie je dostatočné na podanie plnej dávky 0,2 ml, injekčnú liekovku a všetok zvyšný objem zlikvidujte.
- Nezlievajte zvyšné množstvo očkovacej látky z viacerých injekčných liekoviek.

Uprednostňované miesto podania je deltový sval ramena.

Očkovaciu látku nepodávajú injekčne intravaskulárne, subkutánne ani intradermálne.

Očkovacia látka sa nemá miešať v rovnakej injekčnej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani liekmi.

Opatrenia, ktoré sa majú urobiť pred podaním očkovacej látky, pozri časť 4.4.

Pokyny týkajúce sa rozmrazenia, zaobchádzania a likvidácie očkovacej látky, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné odporúčania

Precitlivenosť a anafylaxia

Boli hlásené prípady anafylaxie. Pre prípad vzniku anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky má byť vždy okamžite dostupné vhodné lekárske ošetrenie a dohľad.

Po očkovaní sa odporúča dôkladné sledovanie po dobu aspoň 15 minút. Osobám, u ktorých po predchádzajúcej dávke očkovacej látky Comirnaty vznikla anafylaxia, sa nemá podať ďalšia dávka očkovacej látky.

Myokarditída a perikarditída

Existuje zvýšené riziko myokarditídy a perikarditídy po očkovaní očkovacou látkou Comirnaty. Tieto ochorenia sa môžu objaviť už do niekoľkých dní po očkovaní a vyskytli sa najmä počas prvých 14 dní. Boli pozorované častejšie po druhom očkovaní a častejšie u mladších mužov (pozri časť 4.8). Dostupné údaje naznačujú, že väčšina prípadov sa vyrieši. Niektoré prípady vyžadovali podpornú liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti a pozorovali sa smrteľné prípady.

Zdravotnícki pracovníci majú venovať zvýšenú pozornosť prejavom a príznakom myokarditídy a perikarditídy. Očkované osoby (vrátane rodičov alebo opatrovateľov) majú byť poučené, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich po očkovaní objavia príznaky naznačujúce myokarditídu alebo perikarditídu, napríklad (akútna a pretrvávajúca) bolesť v hrudníku, dýchavičnosť alebo palpitácie.

Zdravotnícki pracovníci si majú pri diagnostike a liečbe tohto ochorenia prečítať usmernenia a/alebo sa poradiť so špecialistami.

Reakcie spojené s úzkosťou

Pri očkovaní sa môžu v spojení so samotným procesom očkovania vyskytnúť reakcie spojené s úzkosťou vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcií spojených so stresom (napr. závrat, palpitácie, zvýšený tep srdca, zmeny krvného tlaku, parestézia, hypestézia a potenie). Reakcie spojené so stresom sú dočasné a vymiznú samé. Osoby je potrebné poučiť, aby oznámili príznaky poskytovateľovi očkovania za účelom vyhodnotenia. Je dôležité urobiť opatrenia na zabránenie poranenia spôsobeného omdlietím.

Súbežné ochorenie

Očkovanie sa má odložiť u osôb so závažným akútnym ochorením s horúčkou alebo akútnou infekciou. Kvôli miernej infekcii a/alebo nízkej horúčke sa očkovanie nemá odkladať.

Trombocytopénia a poruchy koagulácie

Tak ako pri iných intramuskulárnych injekciách sa má očkovacia látka podávať s opatrnosťou u osôb liečených antikoagulantami alebo u osôb s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou koagulácie (ako je napríklad hemofília), pretože u týchto osôb sa môže po intramuskulárnom podaní vyskytnúť krvácanie alebo tvorba podliatin.

Imunokompromitované osoby

Účinnosť a bezpečnosť očkovacej látky sa nehodnotila u imunokompromitovaných osôb vrátane osôb liečených imunosupresívami. Účinnosť očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 môže byť u imunokompromitovaných osôb nižšia.

Trvanie ochrany

Trvanie ochrany vyvolanej očkovacou látkou nie je známe, keďže sa ešte stále stanovuje v prebiehajúcich klinických skúšaníach.

Obmedzenia účinnosti očkovacej látky

Tak ako každá očkovacia látka, ani očkovanie očkovacou látkou Comirnaty Omicron XBB.1.5 nemusí chrániť každého, kto ju dostane. Osoby nemusia byť chránené, kým neuplynie minimálne 7 dní po očkovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežné podávanie očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 s inými očkovacími látkami sa neskúmalo.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú zatiaľ k dispozícii žiadne údaje o použití očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 počas gravidity.

Veľké množstvo observačných údajov od tehotných žien očkovaných prvou schválenou očkovacou látkou Comirnaty v druhom a treťom trimestri však nepreukázalo zvýšenie nepriaznivých výsledkov gravidity. Aj keď údaje o výsledkoch gravidity po očkovaní v prvom trimestri sú v súčasnosti obmedzené, nepozorovalo sa zvýšené riziko potratu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryofetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu (pozri časť 5.3). Na základe dostupných údajov pre iné varianty očkovacej látky sa očkovacia Comirnaty Omicron XBB.1.5 môže používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú ešte k dispozícii žiadne údaje o použití očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 počas dojčenia.

Neočakáva sa však žiadny účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže systémová expozícia očkovacej látke u dojčiacich žien je zanedbateľná. Observačné údaje od žien, ktoré po očkovaní prvou schválenou očkovacou látkou Comirnaty dojčili, nepreukázali riziko výskytu nežiaducich účinkov u dojčených novorodencov/dojčiat. Comirnaty Omicron XBB.1.5 sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Comirnaty Omicron XBB.1.5 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré z účinkov uvedených v časti 4.8 však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 sa odvodzuje z bezpečnostných údajov predchádzajúcich očkovacích látok Comirnaty.

Comirnaty 30 µg

Deti vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) – po 2 dávkach

V štúdiu 3 dostalo spolu 3 109 detí vo veku 5 až 11 rokov najmenej 1 dávku prvej schválenej očkovacej látky Comirnaty 10 µg a spolu 1 538 detí vo veku 5 až 11 rokov dostalo placebo. V čase analýzy štúdie 3 fázy 2/3 s údajmi až do ukončenia zberu údajov 20. mája 2022 bolo 2 206 (1 481 dostalo očkovaciu látku Comirnaty 10 µg a 725 dostalo placebo) detí sledovaných po dobu ≥ 4 mesiace po druhej dávke v placebom kontrolovanom, zaslepenom období sledovania. Vyhodnocovanie bezpečnosti v štúdiu 3 ešte prebieha.

Celkový bezpečnostný profil očkovacej látky Comirnaty u účastníkov vo veku 5 až 11 rokov bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u účastníkov vo veku 16 rokov a starších. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u detí vo veku 5 až 11 rokov, ktoré dostali 2 dávky, boli bolesť v mieste vpichu ($> 80\%$), únava ($> 50\%$), bolesť hlavy ($> 30\%$), začervenanie v mieste vpichu a opuch ($\geq 20\%$), myalgia, triaška a hnačka ($> 10\%$).

Deti vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) – po posilňovacej dávke

V podskupine štúdie 3 dostalo spolu 401 detí vo veku 5 až 11 rokov posilňovaciu dávku očkovacej látky Comirnaty 10 µg aspoň 5 mesiacov (v rozsahu 5 až 9 mesiacov) po dokončení primárneho cyklu. Analýza podskupiny štúdie 3 fázy 2/3 sa zakladá na údajoch až do ukončenia zberu údajov 22. marca 2022 (medián času sledovania 1,3 mesiaca).

Celkový bezpečnostný profil posilňovacej dávky bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný po primárnom cykle. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u detí vo veku 5 až 11 rokov boli bolesť v mieste vpichu ($> 70\%$), únava ($> 40\%$), bolesť hlavy ($> 30\%$), myalgia, triaška, začervenanie v mieste vpichu a opuch ($> 10\%$).

Dospievajúci vo veku 12 až 15 rokov - po 2 dávkach

Do analýzy dlhodobého sledovania bezpečnosti v štúdiu 2 bolo zahrnutých 2 260 dospelých (1 131 dostalo očkovaciu látku Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) vo veku 12 až 15 rokov. Z nich sa 1 559 dospelých (786 dostalo očkovaciu látku Comirnaty a 773 dostalo placebo) sledovalo ≥ 4 mesiace po druhej dávke. Vyhodnocovanie bezpečnosti v štúdiu 2 ešte prebieha.

Celkový bezpečnostný profil očkovacej látky Comirnaty u dospelých vo veku 12 až 15 rokov bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u účastníkov vo veku 16 rokov a starších. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u dospelých vo veku 12 až 15 rokov, ktorí dostali 2 dávky, boli bolesť v mieste vpichu ($> 90\%$), únava a bolesť hlavy ($> 70\%$), myalgia a triaška ($> 40\%$), artralgia a pyrexia ($> 20\%$).

Účastníci vo veku 16 rokov a starší - po 2 dávkach

V štúdiu 2 dostalo spolu 22 026 účastníkov vo veku 16 rokov alebo starších najmenej 1 dávku očkovacej látky Comirnaty 30 µg a spolu 22 021 účastníkov vo veku 16 rokov alebo starších dostalo placebo (vrátane dospelých vo veku 16 a 17 rokov, v počte 138 v skupine s očkovacou látkou a 145 v skupine s placebom). Spolu 20 519 účastníkov vo veku 16 rokov alebo starších dostalo 2 dávky očkovacej látky Comirnaty.

V čase analýzy štúdie 2 s dátumom ukončenia zberu údajov 13. marca 2021 pre placebom kontrolované, zaslepené obdobie sledovania až do dátumov odslepenia účastníkov bolo spolu 25 651 (58,2 %) účastníkov (13 031 dostalo očkovaciu látku Comirnaty a 12 620 dostalo placebo) vo veku 16 rokov a starších sledovaných po dobu ≥ 4 mesiace po druhej dávke. To zahŕňalo spolu

15 111 účastníkov (7 704 dostalo očkovaciu látku Comirnaty a 7 407 dostalo placebo) vo veku 16 až 55 rokov a spolu 10 540 účastníkov (5 327 dostalo očkovaciu látku Comirnaty a 5 213 dostalo placebo) vo veku 56 rokov a starších.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami u účastníkov vo veku 16 rokov a starších, ktorí dostali 2 dávky, boli bolesť v mieste vpichu (> 80 %), únava (> 60 %), bolesť hlavy (> 50 %), myalgia (> 40 %), triaška (> 30 %), artralgia (> 20 %), pyrexia a opuch v mieste vpichu (> 10 %) a mali zvyčajne miernu alebo strednú intenzitu a do niekoľkých dní po podaní očkovacej látky ustúpili. Mierne nižšia frekvencia príhod reaktogenity súvisela s vyšším vekom.

Bezpečnostný profil u 545 účastníkov vo veku 16 rokov a starších dostávajúcich očkovaciu látku Comirnaty, ktorí boli na začiatku štúdie séropozitívni na SARS-CoV-2, bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný v celkovej populácii.

Účastníci vo veku 16 rokov a starší - po posilňovacej dávke

Podskupina účastníkov v štúdiu 2 fázy 2/3 pozostávajúca z dospelých vo veku 18 až 55 rokov, ktorí ukončili pôvodný 2-dávkový cyklus Comirnaty, dostali posilňovaciu dávku Comirnaty približne 6 mesiacov (rozsah 4,8 až 8,0 mesiacov) po podaní 2. dávky. Celkovo bol u účastníkov, ktorí dostali posilňovaciu dávku, medián času sledovania 8,3 mesiacov (rozsah 1,1 až 8,5 mesiacov) a 301 účastníkov bolo sledovaných \geq 6 mesiacov po posilňovacej dávke do dátumu ukončenia zberu údajov (22. november 2021).

Celkový bezpečnostný profil posilňovacej dávky bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný po 2 dávkach. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u účastníkov vo veku 18 až 55 rokov boli bolesť v mieste vpichu (> 80 %), únava (> 60 %), bolesť hlavy (> 40 %), myalgia (> 30 %), triaška a artralgia (> 20 %).

V štúdiu 4, placebom kontrolovanej štúdiu hodnotiacej posilňovaciu dávku, dostali účastníci vo veku 16 rokov a starší zahrnutí zo štúdie 2 posilňovaciu dávku Comirnaty (5 081 účastníkov) alebo placebo (5 044 účastníkov) najmenej 6 mesiacov po druhej dávke Comirnaty. Celkovo bol u účastníkov, ktorí dostali posilňovaciu dávku, medián času sledovania 2,8 mesiacov (rozsah 0,3 až 7,5 mesiacov) po podaní posilňovacej dávky v zaslepenom, placebom kontrolovanom období sledovania do dátumu ukončenia zberu údajov (8. február 2022). Z nich sa 1 281 účastníkov (895 dostalo očkovaciu látku Comirnaty a 386 dostalo placebo) sledovalo \geq 4 mesiace po posilňovacej dávke očkovacej látky Comirnaty. Neidentifikovali sa žiadne nové nežiaduce reakcie na očkovaciu látku Comirnaty.

Posilňovacia dávka po primárnom očkovanom cykle inou schválenou očkovacou látkou proti COVID-19

V 5 nezávislých štúdiách o používaní posilňovacej dávky Comirnaty u osôb, u ktorých sa dokončil primárny očkovací cyklus inou schválenou očkovacou látkou proti COVID-19 (heterológna posilňovacia dávka), sa neidentifikovali žiadne nové bezpečnostné riziká (pozri časť 5.1).

Očkovacia látka Comirnaty prispôbená na variant omikron

Deti vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) – po posilňovacej dávke (štvrtej dávke)

V podskupine štúdie 6 (fáza3) dostalo 113 účastníkov vo veku 5 až 11 rokov, ktorí dokončili 3 dávky očkovacej látky Comirnaty, posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 μ g) 2,6 až 8,5 mesiaca po 3. dávke. U účastníkov, ktorí dostali posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, bol medián času sledovania najmenej 1,6 mesiaca.

Celkový bezpečnostný profil posilňovacej dávky (štvrtej dávky) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému po 3 dávkach. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u účastníkov vo veku 5 až 11 rokov boli bolesť v mieste vpichu (> 60 %), únava (> 40 %), bolesť hlavy (> 20 %) a bolesť svalov (> 10 %).

Účastníci vo veku 12 rokov a starší – po posilňovacej dávke očkovacou látkou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (štvrtá dávka)

V podskupine štúdie 5 (fázy 2/3) dostalo 107 účastníkov vo veku 12 až 17 rokov, 313 účastníkov vo veku 18 až 55 rokov a 306 účastníkov vo veku 56 rokov a starších, ktorí dokončili 3 dávky očkovacej látky Comirnaty, posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 až 16,9 mesiaca po 3. dávke. U účastníkov, ktorí dostali posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, bol medián času sledovania najmenej 1,5 mesiaca.

Celkový bezpečnostný profil posilňovacej dávky (štvrtej dávky) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému po 3 dávkach. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u účastníkov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť v mieste vpichu (> 60 %), únava (> 50 %), bolesť hlavy (> 40%), bolesť svalov (> 20 %), triaška (> 10 %) a bolesť kĺbov (> 10 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v klinických štúdiách s očkovacími látkami Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a zo skúseností po uvedení lieku na trh u osôb vo veku 5 rokov a starších

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní s očkovacími látkami Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a zo skúseností po uvedení lieku na trh s očkovacou látkou Comirnaty u osôb vo veku 5 rokov a starších

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému		lymfadenopatia ^a				
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivenosti (napr. vyrážka, pruritus, urtikária ^b , angioedém ^b)			anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť do jedla			
Psychické poruchy			nespavosť			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy		závrat ^d , letargia	akútna periférna paralýza tváre ^c		parestézia ^d , hypestézia ^d
Poruchy srdca					myokarditída ^d , perikarditída ^d	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^d	nevoľnosť, vracanie ^d				
Poruchy kože a podkožného tkaniva			hyperhidróza, nočné potenie			multiformný erytém ^d
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia		bolesť v končatine ^e			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov						silné menštruačné krvácanie ⁱ
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste vpichu, únava, triaška, pyrexia ^f , opuch v mieste vpichu	začervenanie v mieste vpichu ^h	asténia, malátnosť, pruritus v mieste vpichu			rozsiahly opuch očkovanej končatiny ^d , opuch tváre ^g

- U účastníkov vo veku 5 rokov a starších sa hlásila vyššia frekvencia výskytu lymfadenopatie po posilňovacej (≤ 2,8 %) dávke v porovnaní s primárnymi (≤ 0,9 %) dávkami očkovacej látky
- Kategória frekvencie pre urtikáriu a angioedém bola zriedkavé.
- Počas obdobia sledovania bezpečnosti v rámci klinického skúšania až do 14. novembra 2020 bola hlásená akútna periférna paralýza (alebo ochrnutie) tváre u štyroch účastníkov v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19. Nástup reakcie bol 37. deň po 1. dávke (účastník nedostal 2. dávku) a 3., 9. a 48. deň po 2. dávke. V skupine s placebom sa nehlásili žiadne prípady akútnej periférnej paralýzy (alebo ochrnutia) tváre.
- Nežiaduca reakcia zistená po uvedení lieku na trh.
- Týka sa ruky, do ktorej bola podaná očkovacia látka.
- Po druhej dávke sa pozorovala vyššia frekvencia pyrexie v porovnaní s prvou dávkou.
- Vo fáze po uvedení na trh bol hlásený opuch tváre u očkovaných osôb s anamnézou podania injekcie s dermatologickým výplňovým materiálom.
- Začervenanie v mieste vpichu sa vyskytlo s vyššou frekvenciou (veľmi často) u detí vo veku 5 až 11 rokov.
- Predpokladá sa, že väčšina prípadov nie je závažná a je dočasná.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myokarditída a perikarditída

Zvýšené riziko myokarditídy po očkovaní očkovacou látkou Comirnaty je najvyššie u mladších mužov (pozri časť 4.4).

V dvoch veľkých, európskych, farmako-epidemiologických štúdiách sa určilo zvýšené riziko u mladších mužov po druhej dávke očkovacej látky Comirnaty.

Z jednej štúdie vyplynulo, že v období 7 dní po podaní druhej dávky sa u mužov vo veku 12–29 rokov vyskytlo približne o 0,265 (95 % IS 0,255-0,275) prípadov myokarditídy na 10 000 osôb viac ako u neexponovaných osôb. V ďalšej štúdií sa v období 28 dní po podaní druhej dávky u mužov vo veku 16–24 rokov vyskytlo o 0,56 (95 % IS 0,37-0,74) prípadov myokarditídy na 10 000 osôb viac ako u neexponovaných osôb.

Obmedzené údaje naznačujú, že riziko myokarditídy a perikarditídy po očkovaní očkovacou látkou Comirnaty je u detí vo veku 5 až 11 rokov nižšie ako vo veku 12 až 17 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V a uviedli číslo šarže, ak je k dispozícii.

4.9 Predávkovanie

Údaje o predávkovaní sú dostupné od 52 účastníkov zahrnutých do klinického skúšania, ktorí dostali z dôvodu chybného nariadenia 58 mikrogramov očkovacej látky Comirnaty. Očkované osoby nehlásili zvýšenie reaktogenity ani výskytu nežiaducich reakcií.

V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie životných funkcií a prípadne symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, vírusové očkovacie látky, ATC kód: J07BN01

Mechanizmus účinku

Mediátorová RNA s modifikovaným nukleozidom v očkovacej látke Comirnaty je zapuzdrená v lipidových nanočasticiach, ktoré umožňujú dopravenie nereplikujúcej sa RNA do hostiteľských buniek na priamu dočasnú expresiu S antigénu vírusu SARS-CoV-2. mRNA kóduje S proteín plnej dĺžky, ukotvený v membráne, s dvoma bodovými mutáciami v rámci centrálnej špirály. Mutácia týchto dvoch aminokyselín na prolín uzamyká S proteín v antigénne uprednostňovanej pred-fúznej konformácii. Očkovacia látka vyvoláva odpoveď vo forme tvorby neutralizujúcich protilátok ako aj bunkovú imunitnú odpoveď na „spike“ (S) antigén, čo môže prispievať k ochrane pred ochorením COVID-19.

Účinnosť

Očkovacia látka Comirnaty prispôbená na variant omikron

Imunogenita u detí vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) – po posilňovacej dávke (štvrtéj dávke)

V analýze podskupiny štúdie 6 dostalo 103 účastníkov vo veku 5 až 11 rokov, ktorí predtým absolvovali 2-dávkový primárny cyklus a posilňovaciu dávku očkovacej látky Comirnaty, posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky zahŕňajú údaje imunogenity z porovnáwanej podskupiny účastníkov vo veku 5 až 11 rokov v štúdiu 3, ktorí dostali 3 dávky očkovacej látky Comirnaty. Z účastníkov vo veku 5 až 11 rokov, ktorí dostali štvrtú dávku očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a účastníkov vo veku 5 až 11 rokov, ktorí dostali tretiu dávku očkovacej látky Comirnaty, bolo na začiatku štúdie 57,3 % a 58,4 % pozitívnych na SARS-CoV-2, v uvedenom poradí.

Imunitná odpoveď 1 mesiac po posilňovacej dávke (štvrtéj dávke) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vyvolala vo všeobecnosti podobné neutralizačné titry špecifické pre variant omikron BA.4/BA.5, ako sú titry v porovnáwanej skupine, ktorá dostala 3 dávky očkovacej látky Comirnaty. Očkovacia látka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tiež vyvolala podobné titry špecifické pre referenčný kmeň, ako sú titry v porovnáwanej skupine.

Výsledky imunogenity očkovacej látky po posilňovacej dávke u účastníkov vo veku 5 až 11 rokov sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Štúdia 6 – Pomer geometrického priemeru a geometrické priemerné titry – účastníci s dôkazom alebo bez dôkazu infekcie – vo veku 5 až 11 rokov – populácia hodnotiteľná z hľadiska imunogenity

Neutralizačný test SARS-CoV-2	Časový bod odberu vzorky ^a	Skupina s očkovačou látkou (podľa priradenia/randomizácie)				
		Štúdia 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dávka a 1 mesiac po 4. dávke		Štúdia 3 Comirnaty 10 µg 3. dávka a 1 mesiac po 3. dávke		Štúdia 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95 % IS ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % IS ^c)	GMR ^d (95 % IS ^d)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Pred očkovaním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesiac	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)
Referenčný kmeň - NT50 (titer) ^e	Pred očkovaním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mesiac	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, GMR = pomer geometrického priemeru (*geometric mean ratio*), GMT = geometrický priemerný titer (*geometric mean titre*), LLOQ = dolná hranica kvantifikácie, LS = najmenší štvorec (*least square*), N-väzba = SARS-CoV-2 nukleoproteínová väzba, NT50 = 50 % neutralizačný titer, SARS-CoV-2 = závažný akúttny respiračný syndróm vyvolaný koronavírusom 2.

- Protokolom špecifikované načasovanie odberu krvných vzoriek.
- n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu pre špecifikovaný test v danom časovom bode odberu vzorky.
- Hodnoty GMT a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali umocnením priemerných logaritmickej hodnôt titrov a príslušných IS (na základe Studentovho t rozdelenia). Výsledky testu pod hodnotou LLOQ boli stanovené ako 0,5-násobok LLOQ.
- Hodnoty GMR a 2-stranného IS sa vypočítali umocnením rozdielu priemerných LS pre test a príslušných IS na základe analýzy logaritmickej transformovaných výsledkov testu použitím modelu lineárnej regresie s logaritmickej transformovanými východiskovými neutralizačnými titrami, infekčným statusom po začatí štúdie a skupinou očkovacej látky ako kovariantmi.

e. NT50 pre SARS-CoV-2 sa stanovili pomocou validovanej testovacej platformy s 384 jamkami (pôvodný kmeň [USA-WA1/2020, izolovaný v januári 2020] a omikron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Imunogenita u účastníkov vo veku 12 rokov a starších – po posilňovacej dávke (štvrtej dávke)

V analýze podskupiny štúdie 5 dostalo 105 účastníkov vo veku 12 až 17 rokov, 297 účastníkov vo veku 18 až 55 rokov a 286 účastníkov vo veku 56 rokov a starších, ktorí predtým absolvovali 2-dávkový primárny cyklus a posilňovaciu dávku očkovacej látky Comirnaty, posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Z účastníkov vo veku 12 až 17 rokov, 18 až 55 rokov a 56 rokov a starších bolo na začiatku štúdie 75,2 %, 71,7 % a 61,5 % pozitívnych na SARS-CoV-2, v uvedenom poradí.

Analýzy 50 % titrov neutralizačných protilátok (NT50) proti variantu omikron BA.4-5 a proti referenčnému kmeňu u účastníkov vo veku 56 rokov a starších, ktorí dostali posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v štúdiu 5, v porovnaní s podskupinou účastníkov štúdie 4, ktorí dostali posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty, preukázali superioritu očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oproti očkovacej látke Comirnaty na základe pomeru geometrického priemeru (*Geometric Mean Ratio*, GMR) a non-inferioritu na základe rozdielu v mierach sérologickej odpovede, čo sa týka odpovede proti variantu omikron BA.4-5, a non-inferioritu imunitnej odpovede proti referenčnému kmeňu na základe GMR (tabuľka 3).

Analýzy NT50 proti variantu omikron BA.4/BA.5 u účastníkov vo veku 18 až 55 rokov v porovnaní s účastníkmi vo veku 56 rokov a starších, ktorí dostali posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) očkovacej látky Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v štúdiu 5, preukázali non-inferioritu odpovede proti variantu omikron BA.4-5 u účastníkov vo veku 18 až 55 rokov v porovnaní s účastníkmi vo veku 56 rokov a staršími pre GMR aj rozdiel v mierach sérologickej odpovede (tabuľka 3).

Štúdia hodnotila aj úroveň NT50 proti SARS-CoV-2 omikron BA.4-5 a referenčnému kmeňu pred očkovaním a 1 mesiac po očkovaní u účastníkov, ktorí dostali posilňovaciu dávku (štvrtú dávku) (tabuľka 4).

Tabuľka 3. GMT (NT50) pre SARS-CoV-2 a rozdiel v percentuálnej hodnote účastníkov so sérologickou odpoveďou 1 mesiac po očkovacom cykle – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 štúdia 5 a Comirnaty z podskupiny štúdie 4 – u účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 - populácia hodnotiteľná z hľadiska imunogenity

GMT (NT50) pre SARS-CoV-2 1 mesiac po očkovacom cykle								
Neutralizačný test SARS-CoV-2	Štúdia 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina štúdie 4 Comirnaty		Porovnanie vekových skupín	Porovnanie skupín s očkovacími látkami
	Vek 18 až 55 rokov		Vek 56 rokov a starší		Vek 56 rokov a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vek 18 až 55 rokov/vek ≥ 56 rokov	Vek ≥ 56 rokov Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % IS ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % IS ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % IS ^b)	GMR ^c (95 % IS ^c)	GMR ^c (95 % IS ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) ^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
Referenčný kmeň - NT50 (titer) ^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
Rozdiel v percentuálnych hodnotách u účastníkov so sérologickou odpoveďou 1 mesiac po očkovacom cykle								
Neutralizačný test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina štúdie 4 Comirnaty		Porovnanie vekových skupín	Porovnanie skupín s očkovacími látkami, vek ≥ 56 rokov
	Vek 18 až 55 rokov		Vek 56 rokov a starší		Vek 56 rokov a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vek 18 až 55 rokov/vek ≥ 56 rokov	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^h	n ⁱ (%) (95 % IS ^k)	n ^h	n ⁱ (%) (95 % IS ^k)	n ^h	n ⁱ (%) (95 % IS ^j)	Rozdiel ^k (95 % IS ^l)	Rozdiel ^k (95 % IS ^l)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) ^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

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, GMR = pomer geometrického priemeru, GMT = geometrický priemerný titer (*geometric mean titre*), LLOQ = dolná hranica kvantifikácie, LS = najmenší štvorec (*least square*), NT50 = 50 % neutralizačný titer, SARS-CoV-2 = závažný akútny respiračný syndróm vyvolaný koronavírusom 2.

Poznámka: Sérologická odpoveď sa definovala ako dosiahnutie ≥ 4-násobného zvýšenia oproti východiskovému stavu. Ak je meraná hodnota vo východiskovom stave pod hodnotou LLOQ, výsledok testu po očkovaní ≥ 4 × LLOQ sa považuje za sérologickú odpoveď.

- n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu pre špecifikovaný test v danom časovom bode odberu vzorky.
- Hodnoty GMT a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali umocnením priemerných logaritmickej hodnôt titrov a príslušných IS (na základe Studentovho t rozdelenia). Výsledky testu pod hodnotou LLOQ boli stanovené ako 0,5-násobok LLOQ.
- Hodnoty GMR a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali umocnením rozdielu priemerných LS a príslušných IS na základe analýzy logaritmickej transformovaných neutralizačných titrov použitím modelu lineárnej regresie s podmienkami neutralizačného titra (logaritmickej stupnice) a skupinou očkovacej látky alebo vekovou skupinou.
- NT50 pre SARS-CoV-2 sa stanovili pomocou validovanej testovacej platformy s 384 jamkami (pôvodný kmeň [USA-WA1/2020, izolovaný v januári 2020] a omikron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre GMR vyššia ako 0,67.

- f. Superiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre GMR vyššia ako 1.
- g. Non-inferiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre GMR vyššia ako 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,80$.
- h. n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu pre špecifikovaný test v časovom bode pred očkovaním ako aj v danom časovom bode odberu vzorky. Táto hodnota je menovateľom výpočtu percentuálnej hodnoty.
- i. n = počet účastníkov so sérologickou odpoveďou na daný test v danom časovom bode odberu vzorky.
- j. Presný 2-stranný IS je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.
- k. Rozdiel v podieloch vyjadrený v percentách.
- l. 2-stranný IS je odvodený na základe Miettinenovej a Nurminenovej metódy a stratifikovaný podľa kategórie neutralizačných titrov vo východiskovom stave ($<$ medián, \geq medián) pre rozdiel v podieloch. Medián východiskových neutralizačných titrov sa vypočítal na základe združených údajov v dvoch porovnávaných skupinách.
- m. Non-inferiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre rozdiel v percentuálnych hodnotách účastníkov so sérologickou odpoveďou > -10 %.
- n. Non-inferiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre rozdiel v percentuálnych hodnotách účastníkov so sérologickou odpoveďou > -5 %.

Tabuľka 4. Geometrické priemerné titry – podskupina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 štúdie 5 - pred podaním a 1 mesiac po podaní posilňovacej dávky (štvrtej dávky) – účastníci vo veku 12 rokov a starší - s dôkazom alebo bez dôkazu infekcie - populácia hodnotiteľná z hľadiska imunogenity

Neutralizačný test SARS-CoV-2	Časový bod odberu vzorky ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Vek 12 až 17 rokov		Vek 18 až 55 rokov		Vek 56 rokov a starší	
		n ^b	GMT ^c (95 % IS ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % IS ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % IS ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Pred 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 mesiac	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)
Referenčný kmeň – NT50 (titer) ^d	Pred 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 mesiac	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)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, GMR = pomer geometrického priemeru, LLOQ = dolná hranica kvantifikácie, NT50 = 50 % neutralizačný titer, SARS-CoV-2 = závažný akútne respiračný syndróm vyvolaný koronavírusom 2.

- a. Protokolom špecifikované načasovanie odberu krvných vzoriek.
- b. n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu pre špecifikovaný test v danom časovom bode odberu vzorky.
- c. Hodnoty GMT a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali umocnením priemerných logaritmickej hodnôt titrov a príslušných IS (na základe Studentovho t rozdelenia). Výsledky testu pod hodnotou LLOQ boli stanovené ako 0,5-násobok LLOQ.
- d. NT50 pre SARS-CoV-2 sa stanovili pomocou validovanej testovacej platformy s 384 jamkami (pôvodný kmeň [USA-WA1/2020, izolovaný v januári 2020] a omikron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty

Štúdia 2 je multicentrová, medzinárodná, randomizovaná, placebo kontrolovaná, pre pozorovateľov zaslepená štúdia fázy 1/2/3 na stanovenie dávky, výber kandidátov na očkovaciu látku a stanovenie účinnosti u účastníkov vo veku 12 rokov a starších. Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku: vek 12 až 15 rokov, vek 16 až 55 rokov alebo vek 56 rokov a viac, pričom minimálne 40 % účastníkov bolo vo vekovej skupine ≥ 56 rokov. Z účasti na štúdiu boli vylúčení imunokompromitovaní účastníci a tí, ktorí mali v minulosti klinicky alebo mikrobiologicky diagnostikovaný COVID-19. Účastníci s prebiehajúcim stabilným ochorením definovaným ako ochorenie, ktoré si nevyžaduje významnú zmenu liečby ani hospitalizáciu z dôvodu zhoršenia ochorenia počas 6 týždňov pred zaradením, boli do tejto štúdie zahrnutí, ako aj účastníci so známou stabilnou infekciou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírusom hepatitídy C (HCV) alebo vírusom hepatitídy B (HBV).

Účinnosť u účastníkov vo veku 16 rokov a starších - po 2 dávkach

V časti fázy 2/3 štúdie 2 bolo na základe údajov zozbieraných do 14. novembra 2020 približne 44 000 účastníkov rovnomerne randomizovaných do skupín, ktoré dostali 2 dávky prvej schválenej mRNA očkovacej látky proti COVID-19 alebo placebo. Analýzy účinnosti zahŕňali účastníkov, ktorí dostali druhú dávku očkovacej látky v intervale 19 až 42 dní po ich prvom očkovaní. Väčšina (93,1 %) očkovaných osôb dostala druhú dávku 19 až 23 dní po 1. dávke. Je plánované sledovanie účastníkov po dobu až 24 mesiacov po 2. dávke na účely hodnotení bezpečnosti a účinnosti proti ochoreniu COVID-19. V klinickej štúdii sa vyžadovalo, aby sa u účastníkov pri podaní buď placeba alebo mRNA očkovacej látky proti COVID-19 dodržal interval minimálne 14 dní pred a po podaní očkovacej látky proti chrípke. V klinickej štúdii sa vyžadovalo, aby sa u účastníkov pri podaní buď placeba alebo mRNA očkovacej látky proti COVID-19 dodržal interval minimálne 60 dní pred alebo po podaní krvných/plazmových produktov alebo imunoglobulínov v rámci obdobia do ukončenia štúdie.

Populácia na analýzu primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti zahŕňala 36 621 účastníkov vo veku 12 rokov a starších (18 242 v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19 a 18 379 v skupine s placebom), u ktorých nebol do doby 7 dní po druhej dávke zistený dôkaz predchádzajúcej infekcie vírusom SARS-CoV-2. Ďalej, 134 účastníkov bolo vo veku medzi 16 až 17 rokov (66 v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19 a 68 v skupine s placebom) a 1 616 účastníkov bolo vo veku 75 rokov a starších (804 v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19 a 812 v skupine s placebom).

V čase primárnej analýzy účinnosti boli účastníci sledovaní z hľadiska symptomatického COVID-19 po dobu spolu 2 214 osoborokov v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19 a po dobu spolu 2 222 osoborokov v skupine s placebom.

U účastníkov ohrozených závažným priebehom COVID-19 vrátane tých s 1 alebo viacerými komorbiditami, ktoré zvyšujú riziko závažného priebehu COVID-19 (napr. astma, index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m², chronické ochorenie pľúc, diabetes mellitus, hypertenzia), sa nevyskytli žiadne významné klinické rozdiely v celkovej účinnosti očkovacej látky.

Informácie o účinnosti očkovacej látky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Účinnosť očkovacej látky - prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po 2. dávke podľa vekových podskupín - účastníci bez dôkazu infekcie do 7 dní po 2. dávke - populácia hodnotiteľná z hľadiska účinnosti (7 dní)

Prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po 2. dávke u účastníkov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA očkovacia látka proti COVID-19 n ^a = 18 198 Prípady n1 ^b Čas sledovania ^c (n2 ^d)	Placebo n ^a = 18 325 Prípady n1 ^b Čas sledovania ^c (n2 ^d)	Účinnosť očkovacej látky % (95 % IS) ^e
Všetci účastníci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 až 64 rokov	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 rokov a starší	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 až 74 rokov	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 rokov a starší	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Poznámka: Potvrdené prípady sa stanovili polymerázovou reťazovou reakciou s reverznou transkripciou (RT-PCR) a aspoň 1 príznakom zhodným s COVID-19 [*Definícia prípadu: (aspoň 1 z) horúčka, nový alebo

zhoršený kašeľ, nová alebo zhoršená dýchavičnosť, triaška, nová alebo zhoršená bolesť svalov, nová strata chuti alebo čuchu, bolesť hrdla, hnačka alebo vracanie.]

* Do analýzy boli zahrnutí účastníci, ktorí nemali sérologický ani virologický dôkaz (do 7 dní po podaní druhej dávky) predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 (t.j. negatívni na N-viažuce protilátky [sérum] pri 1. kontrole a nezistený SARS-CoV-2 použitím testu amplifikácie nukleových kyselín (NAAT) [výter z nosa] pri 1. a 2. kontrole) a mali negatívny NAAT (výter z nosa) pri akejkoľvek neplánovanej kontrole do 7 dní po podaní 2. dávky.

- n = počet účastníkov v špecifikovanej skupine.
- n1 = počet účastníkov spĺňajúcich definíciu cieľového ukazovateľa.
- Celkový čas sledovania vyjadrený v 1 000 osoborokoch pre daný cieľový ukazovateľ u všetkých účastníkov v rámci každej skupiny s rizikom pre cieľový ukazovateľ. Časový interval na rozlíšenie prípadov COVID-19 je od 7 dní po podaní 2. dávky po koniec obdobia sledovania.
- n2 = počet účastníkov s rizikom pre cieľový ukazovateľ.
- Dvojstranný interval spoľahlivosti (IS) pre účinnosť očkovacej látky je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy upravenej podľa doby sledovania. IS nie je upravený pre multiplicitu.

Účinnosť mRNA očkovacej látky proti COVID-19 v prevencii prvého výskytu COVID-19 od 7. dňa po 2. dávke v porovnaní s placebo u účastníkov vo veku 16 rokov a starších s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 bola 94,6 % (95 % interval spoľahlivosti 89,6 % až 97,6 %).

Okrem toho, analýzy primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti v rámci jednotlivých podskupín ukázali podobné bodové odhady medzi jednotlivými pohlaviami, etnickými skupinami a účastníkmi so zdravotnými komorbiditami spojenými s vysokým rizikom závažného priebehu COVID-19.

Vykonal sa aktualizované analýzy účinnosti s ďalšími potvrdenými prípadmi COVID-19, ktoré sa objavili počas zaslepeného, placebo kontrolovaného sledovania, čo v populácii skúmanej z hľadiska účinnosti predstavuje až 6 mesiacov po 2. dávke.

Aktualizované informácie o účinnosti očkovacej látky sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Účinnosť očkovacej látky - prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po 2. dávke podľa vekových podskupín - účastníci bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2* do 7 dní po 2. dávke – populácia hodnotiteľná z hľadiska účinnosti (7 dní) počas placebo kontrolovaného obdobia sledovania

Podskupina	mRNA očkovacia látka proti COVID-19 n ^a = 20 998 Prípady n1 ^b Čas sledovania ^c (n2 ^d)	Placebo n ^a = 21 096 Prípady n1 ^b Čas sledovania ^c (n2 ^d)	Účinnosť očkovacej látky % (95 % IS) ^e
Všetci účastníci ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 až 64 rokov	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 rokov a starší	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 až 74 rokov	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 rokov a starší	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Poznámka: Potvrdené prípady sa stanovili polymerázovou reťazovou reakciou s reverznou transkripciou (RT-PCR) a aspoň 1 príznakom zhodným s COVID-19 (príznaky zahŕňali horúčku, novú alebo zhoršenú kašeľ, novú alebo zhoršenú dýchavičnosť, triašku, novú alebo zhoršenú bolesť svalov, novú stratu chuti alebo čuchu, bolesť hrdla, hnačku, vracanie).

* Do analýzy boli zahrnutí účastníci, ktorí nemali dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 (t.j. negatívni na N-viažuce protilátky [sérum] pri 1. kontrole a nezistený SARS-CoV-2 použitím NAAT [výter z nosa] pri 1. a 2. kontrole) a mali negatívny NAAT (výter z nosa) pri akejkoľvek nenaplánovanej kontrole do 7 dní po podaní 2. dávky.

- n = počet účastníkov v špecifikovanej skupine.
- n1 = počet účastníkov spĺňajúcich definíciu cieľového ukazovateľa.
- Celkový čas sledovania vyjadrený v 1 000 osoborokoch pre daný cieľový ukazovateľ u všetkých účastníkov v rámci každej skupiny s rizikom pre cieľový ukazovateľ. Časový interval na rozlíšenie prípadov COVID-19 je od 7 dní po podaní 2. dávky po koniec obdobia sledovania.
- n2 = počet účastníkov s rizikom pre cieľový ukazovateľ.
- Dvojstranný 95 % interval spoľahlivosti (IS) pre účinnosť očkovacej látky je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy upravenej podľa doby sledovania.
- Zahrnuté sú potvrdené prípady u účastníkov vo veku 12 až 15 rokov: 0 v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19, 16 v skupine s placebom.

V aktualizovanej analýze účinnosti bola účinnosť mRNA očkovacej látky proti COVID-19 v prevencii prvého výskytu COVID-19 od 7. dňa po 2. dávke v porovnaní s placebom 91,1 % (95 % IS 88,8 % až 93,0 %) počas obdobia, v ktorom boli prevládajúcimi cirkulujúcimi kmeňmi Wuhan/divoký typ a variant alfa, u účastníkov v populácii hodnotiteľnej z hľadiska účinnosti s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2.

Okrem toho, aktualizované analýzy účinnosti podľa podskupín ukázali podobné bodové odhady účinnosti medzi pohlaviami, etnickými skupinami, geografickými oblasťami a účastníkmi so zdravotnými komorbiditami a obezitou spojenou s vysokým rizikom závažného priebehu COVID-19.

Účinnosť voči závažnému priebehu COVID-19

Aktualizované analýzy účinnosti sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti podporovali prínos mRNA očkovacej látky proti COVID-19 v prevencii závažného priebehu COVID-19.

K 13. marcu 2021 je účinnosť očkovacej látky voči závažnému priebehu COVID-19 uvádzaná len pre účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 (tabuľka 7), pretože počty prípadov COVID-19 u účastníkov bez predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 boli rovnaké ako u účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 v skupine s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19 aj v skupine s placebom.

Tabuľka 7. Účinnosť očkovacej látky - prvý výskyt závažného priebehu COVID-19 u účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 na základe údajov Úradu pre potraviny a liečivá (Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dávke alebo od 7 dní po 2. dávke v placebom kontrolovanom období sledovania

	mRNA očkovacia látka proti COVID-19 Prípady n1 ^a Čas sledovania (n2 ^b)	Placebo Prípady n1 ^a Čas sledovania (n2 ^b)	Účinnosť očkovacej látky % (95 % IS ^c)
Po 1. dávke ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dní po 2. dávke ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Poznámka: Potvrdené prípady sa stanovili polymerázovou reťazovou reakciou s reverznou transkripciou (RT-PCR) a aspoň 1 príznakom zhodným s COVID-19 (príznyky zahŕňali horúčku, nový alebo zhoršený kašeľ, nový alebo zhoršenú dýchavičnosť, triašku, nový alebo zhoršenú bolesť svalov, nový stratu chuti alebo čuchu, bolesť hrdla, hnačku, vracanie).

* Závažné ochorenie spôsobené COVID-19 definované podľa FDA je potvrdený COVID-19 a prítomnosť aspoň 1 z nasledujúcich:

- klinické prejavy v pokoji naznačujúce závažné systémové ochorenie (dychová frekvencia ≥ 30 dychov za minútu, srdcová frekvencia ≥ 125 úderov za minútu, saturácia kyslíkom ≤ 93 % pri izbovom vzduchu vo výške hladiny mora alebo pomer parciálneho artériového tlaku kyslíka k frakčnému inspirovanému kyslíku < 300 mm Hg),
- zlyhanie dýchania [definované ako potreba vysokého prietoku kyslíka, neinvazívnej ventilácie, mechanickej ventilácie alebo mimotelovej membránovej oxygenácie (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)],

- dôkaz šoku (systolický krvný tlak < 90 mm Hg, diastolický krvný tlak < 60 mm Hg alebo potreba použitia vazopresív),
 - významná akútna obličková, pečenná alebo neurologická dysfunkcia,
 - prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti,
 - úmrtie.
- a. n1 = počet účastníkov spĺňajúcich definíciu cieľového ukazovateľa.
 - b. n2 = počet účastníkov s rizikom pre cieľový ukazovateľ.
 - c. Dvojstranný interval spoľahlivosti (IS) pre účinnosť očkovacej látky je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy upravenej podľa doby sledovania.
 - d. Účinnosť hodnotená na základe celej dostupnej populácie (modifikovaná „*intention-to-treat*“) účinnosti po 1. dávke zahŕňajúca všetkých randomizovaných účastníkov, ktorí dostali aspoň 1 dávku skúmanej liečby.
 - e. Celkový čas sledovania vyjadrený v 1 000 osoborokoch pre daný cieľový ukazovateľ u všetkých účastníkov v rámci každej skupiny s rizikom pre cieľový ukazovateľ. Časový interval na rozlíšenie prípadov COVID-19 je od 1. dávky po koniec obdobia sledovania.
 - f. Účinnosť hodnotená na základe populácie hodnotiteľnej z hľadiska účinnosti (7 dní), ktorá zahŕňala všetkých spôsobilých randomizovaných účastníkov, ktorí dostali všetky dávky skúmanej liečby podľa randomizácie v rámci preddefinovaného časového obdobia a nemali žiadne iné dôležité odchýlky od protokolu stanovené lekárom.
 - g. Celkový čas sledovania vyjadrený v 1 000 osoborokoch pre daný cieľový ukazovateľ pre všetkých účastníkov v každej skupine s rizikom pre cieľový ukazovateľ. Časový interval na rozlíšenie prípadov COVID-19 je od 7 dní po 2. dávke po koniec obdobia sledovania.

Účinnosť a imunogenita u dospelých vo veku 12 až 15 rokov - po 2 dávkach

V úvodnej analýze štúdie 2 u dospelých vo veku 12 až 15 rokov (predstavujúcej medián trvania sledovania > 2 mesiace po druhej dávke) bez dôkazu predchádzajúcej infekcie sa nevyskytli žiadne prípady u 1 005 účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku a vyskytlo sa 16 prípadov z 978 u účastníkov, ktorí dostali placebo. Bodový odhad účinnosti je 100 % (95 % interval spoľahlivosti 75,3; 100,0). U účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie sa vyskytlo 0 prípadov u 1 119 účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku a 18 prípadov u 1 110 účastníkov, ktorí dostali placebo. To tiež ukazuje bodový odhad účinnosti 100 % (95 % interval spoľahlivosti 78,1; 100,0).

Vykonal sa aktualizované analýzy účinnosti dodatočných potvrdených prípadov COVID-19 zozbieraných počas zaslepeného, placebom kontrolovaného sledovania predstavujúceho dobu až 6 mesiacov po 2. dávke v populácii na hodnotenie účinnosti.

V aktualizovanej analýze účinnosti štúdie 2 u dospelých vo veku 12 až 15 rokov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie sa u 1 057 účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku, nevyskytol žiadny prípad a u 1 030 účastníkov, ktorí dostali placebo, sa vyskytlo 28 prípadov. Bodový odhad účinnosti je 100 % (95 % interval spoľahlivosti 86,8; 100,0) počas obdobia, v ktorom bol prevládajúcim cirkulujúcim kmeňom variant alfa. U účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie sa vyskytlo 0 prípadov u 1 119 účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku a 30 prípadov u 1 109 účastníkov, ktorí dostali placebo. To tiež naznačuje, že bodový odhad účinnosti je 100 % (95 % interval spoľahlivosti 87,5; 100,0).

V štúdiu 2 sa vykonala analýza neutralizačných titrov SARS-CoV-2 1 mesiac po 2. dávke v náhodne vybranej podskupine účastníkov, ktorí nemali žiadny sérologický ani virologický dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 až do 1 mesiaca po 2. dávke porovnávajúca odpoveď u dospelých vo veku 12 až 15 rokov (n = 190) s účastníkmi vo veku 16 až 25 rokov (n = 170).

Pomer geometrických priemerných titrov (*Geometric Mean Titres*, GMT) v skupine 12 až 15 rokov ku skupine vo veku 16 až 25 rokov bol 1,76 s 2-stranným 95 % IS 1,47 až 2,10. Keďže dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre pomer geometrického priemeru [*Geometric Mean Ratio*, GMR] bola > 0,67, bolo splnené kritérium 1,5-násobnej non-inferiority.

Účinnosť a imunogenita u detí vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) – po 2 dávkach

Štúdia 3 je štúdiou fázy 1/2/3 pozostávajúcou z otvorenej časti zameranej na stanovenie dávky očkovacej látky (fáza 1) a multicentrovej, medzinárodnej, randomizovanej, fyziologickým roztokom

ako placebo kontrolovanej, pre pozorovateľa zaslepenej časti zameranej na účinnosť (fáza 2/3), do ktorej boli zaradení účastníci vo veku 5 až 11 rokov. Väčšina (94,4 %) randomizovaných účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku, dostalo druhú dávku 19 až 23 dní po 1. dávke.

Začiatkové popisné výsledky účinnosti očkovacej látky u detí vo veku 5 až 11 rokov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 sú uvedené v tabuľke 8. U účastníkov s predchádzajúcou infekciou SARS-CoV-2 sa v skupine s očkovacou látkou ani v skupine s placebo nepozorovali žiadne prípady COVID-19.

Tabuľka 8. Účinnosť očkovacej látky - prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po 2. dávke: bez dôkazu infekcie do 7 dní po 2. dávke – fáza 2/3 – populácia detí vo veku 5 až 11 rokov hodnotiteľná z hľadiska účinnosti

Prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po 2. dávke u detí vo veku 5 až 11 rokov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2*			
	mRNA očkovacia látka proti COVID-19 10 µg/dávka n^a = 1 305 Prípady n¹^b Čas sledovania^c (n²^d)	Placebo n^a = 663 Prípady n¹^b Čas sledovania^c (n²^d)	Účinnosť očkovacej látky % (95 % IS)
Deti vo veku 5 až 11 rokov	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Poznámka: Potvrdené prípady sa stanovili polymerázovou reťazovou reakciou s reverznou transkripciou (RT-PCR) a aspoň 1 príznakom zhodným s COVID-19 (príznaky zahŕňali: horúčku; nový alebo zhoršený kašeľ, nový alebo zhoršenú dýchavičnosť, triašku, novú alebo zhoršenú bolesť svalov, novú stratu chuti alebo čuchu, bolesť hrdla, hnačku alebo vracanie.

* Do analýzy boli zahrnutí účastníci, ktorí nemali dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 (t.j. negatívni na N-viažuce protilátky [sérum] pri 1. kontrole a nezistený SARS-CoV-2 použitím testu NAAT (výter z nosa) pri 1. a 2. kontrole) a mali negatívny NAAT (výter z nosa) pri akejkoľvek neplánovanej kontrole do 7 dní po podaní 2. dávky.

- n = počet účastníkov v špecifikovanej skupine.
- n¹ = počet účastníkov spĺňajúcich definíciu cieľového ukazovateľa.
- Celkový čas sledovania vyjadrený v 1 000 osoborokoch pre daný cieľový ukazovateľ u všetkých účastníkov v rámci každej skupiny s rizikom pre cieľový ukazovateľ. Časový interval na rozlíšenie prípadov COVID-19 je od 7 dní po podaní 2. dávky po koniec obdobia sledovania.
- n² = počet účastníkov s rizikom pre cieľový ukazovateľ.

Vykonala sa vopred špecifikovaná, hypotézou riadená analýza účinnosti dodatočných potvrdených prípadov COVID-19 zozbieraných počas zaslepeného, placebo kontrolovaného sledovania predstavujúceho dobu až 6 mesiacov po 2. dávke v populácii hodnotiteľnej z hľadiska účinnosti.

V analýze účinnosti štúdie 3 u detí vo veku 5 až 11 rokov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie sa u 2 703 účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku vyskytlo 10 prípadov a u 1 348 účastníkov, ktorí dostali placebo, sa vyskytlo 42 prípadov. Bodový odhad účinnosti je 88,2 % (95 % interval spoľahlivosti 76,2; 94,7) počas obdobia, v ktorom bol prevládajúcim cirkulujúcim kmeňom variant delta. U účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie sa vyskytlo 12 prípadov u 3 018 účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku a 42 prípadov u 1 511 účastníkov, ktorí dostali placebo. Bodový odhad účinnosti je 85,7 % (95 % interval spoľahlivosti 72,4; 93,2).

V štúdiu 3 preukázala analýza 50 % neutralizačných titrov SARS-CoV-2 (NT50) 1 mesiac po podaní 2. dávky u náhodne vybranej podskupiny účastníkov účinnosť prostredníctvom tzv. *immunobridgingu* imunitnej odpovede porovnávajúceho detí vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) v časti fázy 2/3 štúdie 3 s účastníkmi vo veku 16 až 25 rokov v časti fázy 2/3 štúdie 2, ktorí nemali žiadny sérologický ani virologický dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 až do 1 mesiaca po 2. dávke, spĺňajúcich predšpecifikované kritériá *immunobridgingu* pre pomer geometrického priemeru (GMR) aj rozdiel v miere sérologickej odpovede definovaný ako dosiahnutie najmenej 4-násobného zvýšenia SARS-CoV-2 NT50 oproti východiskovému stavu (pred 1. dávkou).

Hodnota GMR SARS-CoV-2 NT50 1 mesiac po 2. dávke u detí vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) v porovnaní s hodnotou u mladých dospelých vo veku 16 až 25 rokov bola 1,04 (2-stranný 95 % IS: 0,93; 1,18). U účastníkov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 až do 1 mesiaca po 2. dávke malo 99,2 % detí vo veku 5 až 11 rokov a 99,2 % účastníkov vo veku 16 až 25 rokov sérologickú odpoveď 1 mesiac po 2. dávke. Rozdiel v pomere účastníkov so sérologickou odpoveďou medzi týmito 2 vekovými skupinami (deti – mladí dospelí) bol 0,0 % (2-stranný 95 % IS: -2,0 %, 2,2 %). Tieto informácie sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9. Súhrn pomeru geometrického priemeru 50 % neutralizačných titrov a rozdiel v percentuálnych počtoch účastníkov so sérologickou odpoveďou – porovnanie detí vo veku 5 až 11 rokov (štúdia 3) s účastníkmi vo veku 16 až 25 rokov (štúdia 2) - účastníci bez dôkazu predchádzajúcej infekcie až do 1 mesiaca po 2. dávke – podskupina *immunobridgingu* – fáza 2/3 – populácia hodnotiteľná z hľadiska účinnosti

		mRNA očkovacia látka proti COVID-19		5 až 11 rokov/ 16 až 25 rokov	
		10 µg/dávka 5 až 11 rokov n ^a = 264	30 µg/dávka 16 až 25 rokov n ^a = 253		
	Časový bod ^b	GMT ^c (95 % IS ^c)	GMT ^c (95 % IS ^c)	GMR ^d (95 % IS ^d)	Splnili cieľ <i>immunobridgingu</i> ^e (Á/N)
Geometrický priemer 50 % neutralizačného titra^f (GMT^c)	1 mesiac po 2. dávke	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Á
	Časový bod ^b	n ^g (%) (95 % IS ^h)	n ^g (%) (95 % IS ^h)	Rozdiel % ⁱ (95 % IS ⁱ)	Splnili cieľ <i>immunobridgingu</i> ^k (Á/N)
Miera sérologickej odpovede (%) pre 50 % neutralizačný titer^f	1 mesiac po 2. dávke	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Á

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, GMR = pomer geometrického priemeru, GMT = geometrický priemerný titer, LLOQ = dolná hranica kvantifikácie (*lower limit of quantitation*), NAAT = test amplifikácie nukleových kyselín, NT50 = 50 % neutralizačný titer, SARS-CoV-2 = závažný akútny respiračný syndróm vyvolaný koronavírusom 2.

Poznámka: Do analýzy boli zahrnutí účastníci, ktorí nemali sérologický ani virologický dôkaz (vzorka krvi odobratá až do 1 mesiaca po podaní 2. dávky) predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 (t.j. negatívni na N-viažuce protilátky [sérum] pri kontrole pri 1. dávke a 1 mesiac po 2. dávke, nezistený SARS-CoV-2 použitím testu NAAT [výter z nosa] pri kontrolách 1. dávke a 2 dávke a negatívny NAAT (výter z nosa) pri akejkoľvek neplánovanej kontrole až do 1 mesiaca po podaní 2. dávky zo vzorky krvi) a ktorí nemali COVID-19 v anamnéze.

Poznámka: Sérologická odpoveď sa definovala ako dosiahnutie ≥ 4 -násobného zvýšenia oproti východiskovému stavu (pred 1. dávkou). Ak je meraná hodnota vo východiskovom stave pod hodnotou LLOQ, výsledok testu po očkovaní $\geq 4 \times$ LLOQ sa považuje za sérologickú odpoveď.

- n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu pred očkovaním a 1 mesiac po 2. dávke. Tieto hodnoty sú tiež menovateľmi vo výpočte percentuálnych hodnôt miery sérologickej odpovede.
- Protokolom špecifikované načasovanie odberu krvných vzoriek.
- Hodnoty GMT a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali umocnením priemerných logaritmickej hodnôt titrov a príslušných IS (na základe Studentovho t rozdelenia). Výsledky testu pod hodnotou LLOQ boli stanovené ako 0,5-násobok LLOQ.
- Hodnoty GMR a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali umocnením priemerného rozdielu logaritmickej hodnôt titrov (vek 5 až 11 rokov mínus vek 16 až 25 rokov) a príslušných IS (na základe Studentovho t rozdelenia).

- e. *Immunobridging* sa deklaroval na základe hodnoty GMT, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre GMR vyššia ako 0,67 a bodový odhad $GMR \geq 0,8$.
- f. NT50 SARS-CoV-2 sa stanovili použitím mikroneutralizačného testu SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test používa fluorescenčný reportérový vírus odvodený z kmeňa USA_WA1/2020 a neutralizácia vírusu sa odčíta na monovrstvách buniek Vero. Vzorka NT50 je definovaná ako vzájomné riedenie séra, pri ktorom je neutralizovaných 50 % vírusu.
- g. n = počet účastníkov so sérologickou odpoveďou na základe NT50 1 mesiac po 2. dávke.
- h. Presný 2-stranný IS je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.
- i. Rozdiel v podieloch vyjadrený v percentách (vek 5 až 11 rokov mínus vek 16 až 25 rokov).
- j. 2-stranný IS na základe Miettinenovej a Nurminenovej metódy pre rozdiel v podieloch vyjadrený v percentách.
- k. *Immunobridging* sa deklaroval na základe miery sérologickej odpovede, ak bola dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre sérologickú odpoveď vyššia ako -10,0 %.

Imunogenita u detí vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov) – po posilňovacej dávke

V štúdií 3 sa posilňovacia dávka očkovacej látky Comirnaty sa podala 401 náhodne vybraným účastníkom. Účinnosť posilňovacej dávky vo veku 5 až 11 rokov sa odvodzuje z údajov o imunogenite. Imunogenita bola hodnotená podľa NT50 oproti referenčnému kmeňu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 1 mesiac po posilňovacej dávke porovnávajúce hodnoty pred posilňovacou dávkou preukázali výrazné zvýšenie hodnôt GMT u osôb vo veku 5 až 11 rokov, ktoré nemali žiadny sérologický ani virologický dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 až do 1 mesiaca po 2. dávke a posilňovacej dávke. Táto analýza je zhrnutá v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Súhrn pomeru geometrického priemeru titrov – NT50 – účastníci bez dôkazu infekcie – fáza 2/3 – skupina imunogenity – vo veku 5 až 11 rokov – populácia hodnotiteľná z hľadiska imunogenity

Test	Časový bod odberu vzorky ^a		
	1 mesiac po posilňovacej dávke ($n^b = 67$)	1 mesiac po 2. dávke ($n^b = 96$)	1 mesiac po posilňovacej dávke/ 1 mesiac po 2. dávke
	GMT ^c (95 % IS ^c)	GMT ^c (95 % IS ^c)	GMR ^d (95 % IS ^d)
Neutralizačný test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, GMR = pomer geometrického priemeru, GMT = geometrický priemerný titer, LLOQ = dolná hranica kvantifikácie; NT50 = 50 % neutralizačný titer; SARS-CoV-2 = závažný akútny respiračný syndróm vyvolaný koronavírusom 2.

- a. Protokolom špecifikované načasovanie odberu krvných vzoriek.
- b. n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu pre špecifikovaný test v danom časovom bode podania dávky/odberu vzorky.
- c. Hodnoty GMT a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali exponenciálnym vyjadrením priemerného logaritmu titrov a príslušných hodnôt IS (na základe Studentovho t rozdelenia). Výsledky testu pod hodnotou LLOQ boli stanovené ako 0,5-násobok LLOQ.
- d. Hodnoty GMR a 2-stranného 95 % IS sa vypočítali exponenciálnym vyjadrením priemerného rozdielu logaritmov titrov (1 mesiac po podaní posilňovacej dávky mínus 1 mesiac po 2. dávke) a príslušných hodnôt IS (na základe Studentovho t rozdelenia).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s očkovacou látkou Comirnaty u pediatrickej populácie na prevenciu ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Celková toxicita

U potkanov, ktorým sa intramuskulárne podávala očkovacia látka Comirnaty (dostávajúc 3 plné ľudské dávky jedenkrát týždenne, ktoré viedli u potkanov k celkovo vyšším hladinám z dôvodu rozdielu v telesnej hmotnosti) sa pozoroval mierny edém a erytém v mieste vpichu a zvýšenie počtu leukocytov (vrátane bazofilov a eozinofilov), čo je konzistentné so zápalovou odpoveďou, ako aj vakuolizácia portálnych hepatocytov bez dôkazu poškodenia pečene. Všetky účinky boli reverzibilné.

Genotoxicita/karcinogenita

Nevykonal sa štúdie genotoxicity ani karcinogenity. Pre komponenty očkovacej látky (lipidy a mRNA) sa neočakáva genotoxický potenciál.

Reprodukčná toxicita

Reprodukčná a vývinová toxicita sa skúmala na potkanoch v kombinovanej štúdiu fertility a vývinovej toxicity, pri ktorej sa samiciam potkanov intramuskulárne podávala očkovacia látka Comirnaty pred párením a počas gravidity (dostali 4 plné ľudské dávky, ktoré viedli u potkanov k celkovo vyšším hladinám z dôvodu rozdielu v telesnej hmotnosti, a to v období 21 dní pred párením do 20. dňa gravidity). U samíc bola prítomná imunitná odpoveď prostredníctvom neutralizačných protilátok proti SARS-CoV-2 počas obdobia pred párením až po koniec štúdie v 21. postnatálny deň, pričom neutralizujúce protilátky boli prítomné aj u plodov a mláďat. Nevyskytli sa žiadne účinky na samičiu fertilitu, graviditu alebo embryofetálny vývin alebo vývin mláďat súvisiace s očkovacou látkou. Nie sú dostupné žiadne údaje pre očkovaciu látku Comirnaty týkajúce sa prechodu očkovacej látky cez placentu alebo jej vylučovania do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

((4-hydroxybutyl)azándiyl)bis(hexán-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoát) (ALC-0315)
2-[(polyetylénglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC)
cholesterol
trometamol
trometamólium-chlorid
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

Zmrazená injekčná liekovka

18 mesiacov, ak sa uchováva pri teplote -90 °C až -60 °C.

Očkovacia látka sa dodáva zmrazená pri teplote $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmrazená očkovacia látka sa môže po prijatí uchovávať buď pri teplote $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ alebo pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ak sa uchovávajú zmrazené pri teplote $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, môžu sa balenia po 10 injekčných liekoviek očkovacej látky rozmraziť pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 4 hodín alebo sa môžu jednotlivé injekčné liekovky rozmraziť pri izbovej teplote (maximálne $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) po dobu 30 minút.

Rozmrazená injekčná liekovka

10-týždňové uchovávanie a preprava pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, pričom sa neprekročí vytlačený dátum expirácie (EXP) v rámci 18-mesačného času použiteľnosti.

- Po premiestnení očkovacej látky do podmienok uchovávania pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa musí aktualizovaný dátum expirácie napísať na vonkajšiu škatuľku a očkovacia látka sa má použiť alebo zlikvidovať do aktualizovaného dátumu expirácie. Pôvodný dátum expirácie sa má preškrtnúť.
- Ak sa očkovacia látka dodá pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, má sa uchovávať pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dátum expirácie na vonkajšej škatuli mal byť aktualizovaný tak, aby zobrazoval dátum expirácie očkovacej látky uchovávanej v chladničke a pôvodný dátum expirácie sa má preškrtnúť.

Pred použitím sa môžu neotvorené injekčné liekovky uchovávať maximálne 12 hodín pri teplotách medzi $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S rozmrazenými injekčnými liekovkami je možné manipulovať v podmienkach s umelým osvetlením miestnosti.

Po rozmrazení sa očkovacia látka nesmie opakovane zmraziť.

Manipulácia pri teplotných výkyvoch počas uchovávania v chladničke

- Údaje o stabilite naznačujú, že neotvorená injekčná liekovka je stabilná až do 10 týždňov, ak sa uchováva pri teplotách od $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v rámci 10-týždňového obdobia uchovávania pri teplotách medzi $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Údaje o stabilite naznačujú, že injekčná liekovka sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplotách $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, vrátane maximálne 12 hodín po prvom prepichnutí zátky.

Tieto informácie sú určené na pomoc zdravotníckym pracovníkom len v prípade dočasných teplotných výkyvov.

Nariedený liek

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania, sa po nariedení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) preukázala počas 12 hodín pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, čo zahŕňa maximálne 6 hodín na prepravu. Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v mrazničke pri teplote $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Počas uchovávania minimalizujte pôsobenie svetla v miestnosti na liek a nevystavujte priamemu slnečnému svetlu ani ultrafialovému žiareniu.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

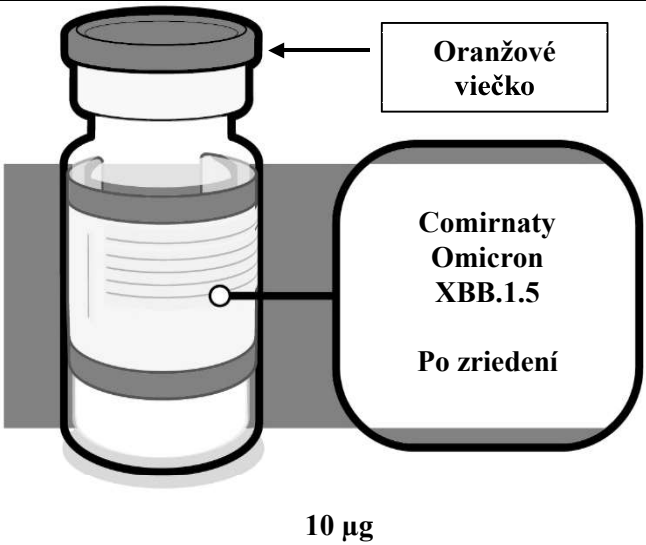
1,3 ml koncentrátu na injekčnú disperziu v 2 ml čírej, viacdávkovej, injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (syntetická brómbutylová guma) a oranžovým odklápacím plastovým viečkom s hliníkovým tesnením. Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 dávok, pozri časť 6.6.

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Comirnaty Omicron XBB.1.5 má pripravovať zdravotnícky pracovník pomocou aseptického postupu na zabezpečenie sterility pripravenej disperzie.

KONTROLA INJEKČNEJ LIEKOVKY OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (DETI VO VEKU 5 AŽ 11 ROKOV)	
	<ul style="list-style-type: none">• Skontrolujte, či má injekčná liekovka oranžové plastové viečko a či je názov očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu.• Ak má injekčná liekovka na štítku uvedený názov inej očkovacej látky prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku pre túto liekovú formu.

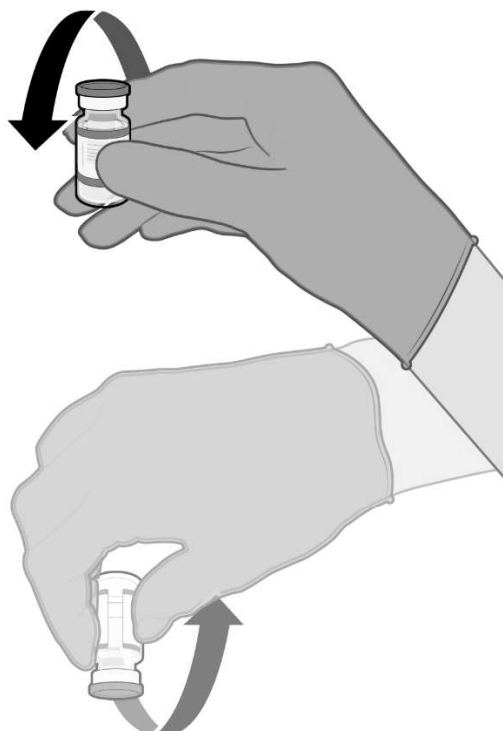
**MANIPULÁCIA PRED POUŽITÍM OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY OMICRON
XBB.1.5 10 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (DETI
VO VEKU 5 AŽ 11 ROKOV)**



**Uchovávajúte
maximálne
10 týždňov pri
teplote 2 °C až
8 °C**

- Ak je viacdávková injekčná liekovka zmrazená, musí sa pred nariadením rozmraziť. Zmrazené injekčné liekovky sa majú premiestniť do prostredia s teplotou od 2 °C do 8 °C, aby sa rozmrazili; rozmrazenie balenia 10 injekčných liekoviek môže trvať až 4 hodiny. Zaistite, aby boli pred použitím injekčné liekovky úplne rozmrazené.
- Po premiestnení injekčných liekoviek do podmienok uchovávania pri teplote 2 °C až 8 °C aktualizujte dátum expirácie na škatuľke.
- Neotvorené injekčné liekovky sa môžu uchovávať maximálne 10 týždňov pri teplote 2 °C až 8 °C, pričom sa neprekročí vytlačený dátum expirácie (EXP).
- Zmrazené jednotlivé injekčné liekovky je možné alternatívne nechať rozmraziť po dobu 30 minút pri teplotách do 30 °C.
- Pred použitím sa môže neotvorená injekčná liekovka uchovávať maximálne 12 hodín pri teplotách do 30 °C. S rozmrazenými injekčnými liekovkami je možné manipulovať v podmienkach s umelým osvetlením miestnosti.

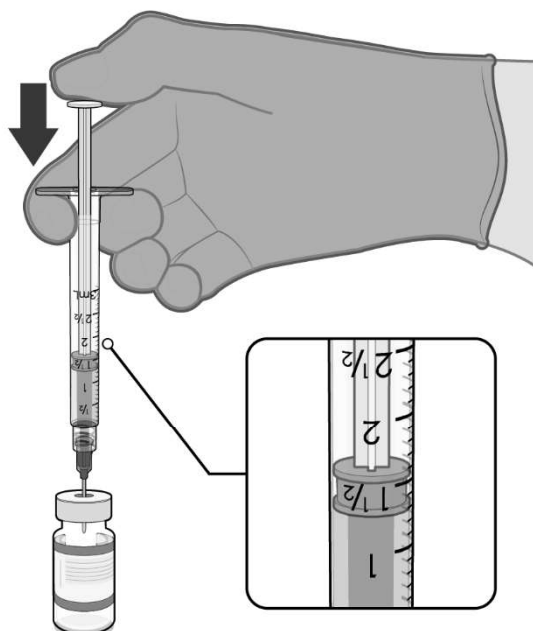
**ZMIEŠANIE PRED RIEDENÍM OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY OMICRON XBB.1.5
10 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (DETI VO
VEKU 5 AŽ 11 ROKOV)**



Jemne 10x

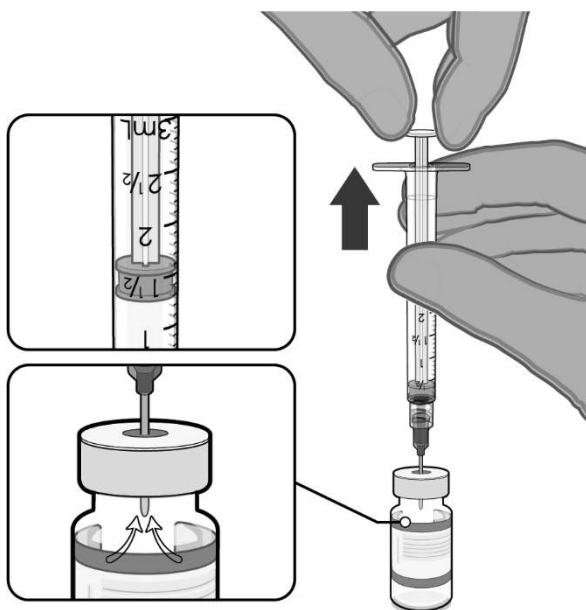
- Rozmrazenú injekčnú liekovku nechajte dosiahnuť izbovú teplotu a pred nariadením ju 10-krát opatrne prevráťte. Nepretrepávajte.
- Pred nariadením môže rozmrazená disperzia obsahovať biele až sivobiele nepriehľadné amorfné častice.

**RIEDENIE OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY OMICRON XBB.1.5
10 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (DETI VO
VEKU 5 AŽ 11 ROKOV)**



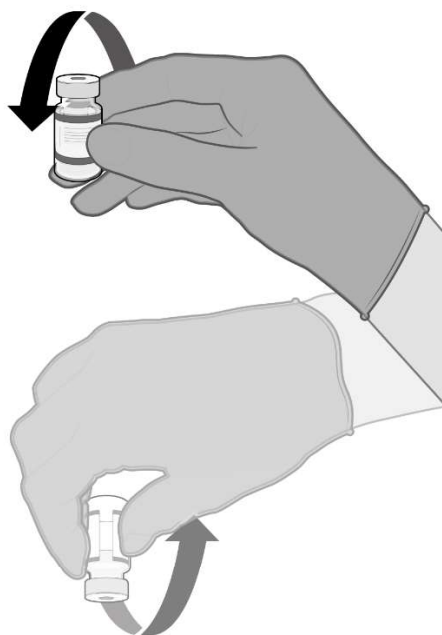
**1,3 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu
sodného**

- Rozmrazená očkovacia látka musí byť nariadená v jej pôvodnej injekčnej liekovke s 1,3 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) pomocou ihly veľkosti 21 G alebo tenšej a pomocou aseptického postupu.



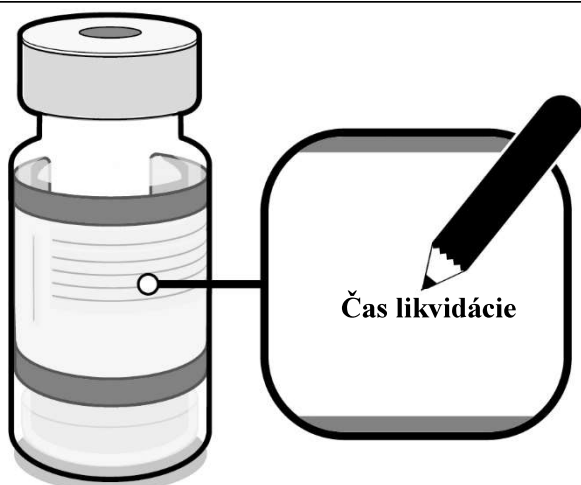
Zatiahnite piest na 1,3 ml na odstránenie vzduchu z injekčnej liekovky.

- Pred vytiahnutím ihly zo zátky injekčnej liekovky vyrovnajte tlak v injekčnej liekovke odobratím 1,3 ml vzduchu do prázdnej injekčnej striekačky, ktorou sa vstreklo rozpúšťadlo.



Jemne 10x

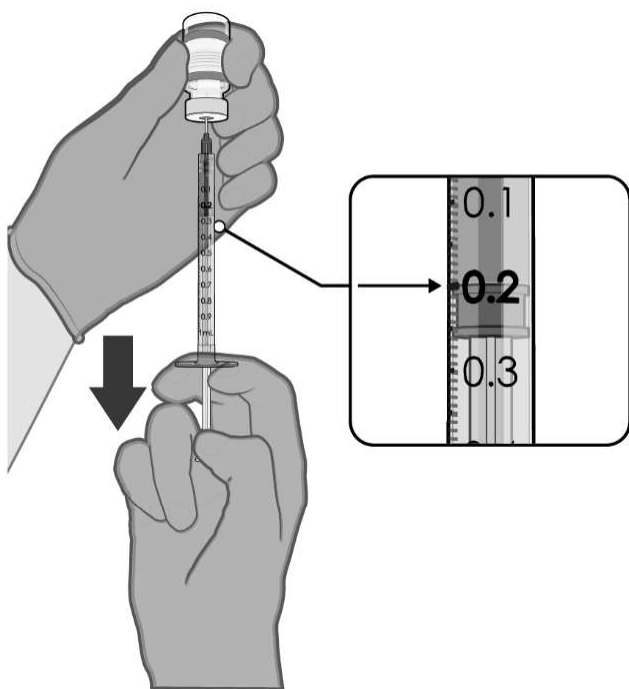
- Nariedenú disperziu 10-krát jemne prevráťte. Nepretrepávajte.
- Nariedená očkovacia látka má byť vo forme bielej až sivobielej disperzie bez viditeľných častíc. Ak nariedená očkovacia látka obsahuje častice, alebo ak došlo k zmene jej sfarbenia, nepoužívajte ju.



**Zaznamenajte príslušný dátum a čas.
Použite do 12 hodín po nariadení.**

- Po nariadení treba injekčné liekovky označiť príslušným dátumom a časom.
- Po nariadení uchovávajte pri teplote 2 °C až 30 °C a použite do 12hodín.
- Nariadenú disperziu nezmrazujte ani ňou netraste. Pri uchovávaní v chladničke nechajte pred použitím nariadenú disperziu dosiahnuť izbovú teplotu.

PRÍPRAVA JEDNOTLIVÝCH 0,2 ml DÁVOK OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (DETI VO VEKU 5 AŽ 11 ROKOV)



0,2 ml nariadenej očkovacej látky

- Injekčná liekovka obsahuje po nariadení 2,6 ml, z ktorých je možné získať 10 dávok po 0,2 ml
- Zátku injekčnej liekovky očistite aseptickým postupom pomocou jednorazového antiseptického tampónu.
- Odoberte dávku 0,2 ml očkovacej látky Comirnaty Omicron XBB.1.5 pre deti vo veku 5 až 11 rokov.

Na získanie 10 dávok z jednej injekčnej liekovky sa majú používať injekčné striekačky a/alebo ihly s malým mŕtvym priestorom. Kombinácia injekčnej striekačky s malým mŕtvym priestorom a ihly nemá mať mŕtvu priestor väčší ako 35 mikrolitrov.

Pri použití štandardných injekčných striekačiek a ihliel nemusí byť objem dostatočný na získanie desiatich dávok z jednej injekčnej liekovky.

- Každá dávka musí obsahovať 0,2 ml očkovacej látky.
- Ak zvyšné množstvo očkovacej látky v injekčnej liekovke nie je dostatočné na podanie plnej dávky 0,2 ml, injekčnú liekovku a všetok zvyšný objem zlikvidujte.
- Zlikvidujte všetku očkovaciu látku, ktorú nespotebujete do 12 hodín po nariadení.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1528/021

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.