

▼ 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 30 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 fialovým viečkom a pred použitím sa musí zriediť.

Jedna injekčná liekovka (0,45 ml) obsahuje po nariedení 6 dávok po 0,3 ml, pozri časti 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 30 mikrogramov tozinameranu, mRNA očkovacej látky proti COVID-19 (zapuzdrenej do lipidových nanočastíc).

Tozinameran 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.

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 30 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu je indikovaná na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného vírusom SARS-CoV-2 u osôb vo veku 12 rokov a starších.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Primárny očkovací cyklus

Osoby vo veku 12 rokov a staršie

Comirnaty sa podáva intramuskulárne po nariedení ako primárny cyklus 2 dávok (každá má 0,3 ml). Druhú dávku sa odporúča podať 3 týždne po prvej dávke (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ťažko imunokompromitované osoby vo veku 12 rokov a staršie

Ťažko imunokompromitovaným osobám sa môže minimálne 28 dní po druhej dávke intramuskulárne podať tretia dávka primárneho očkovacieho cyklu (pozri časť 4.4).

Zameniteľnosť

Zameniteľnosť očkovacej látky Comirnaty s očkovacími látkami proti COVID-19 iných výrobcov na účely dokončenia primárneho očkovacieho cyklu nebola stanovená. U osôb, ktoré dostali dávku očkovacej látky Comirnaty, sa má na dokončenie primárneho očkovacieho cyklu pokračovať v očkovaní očkovacou látkou Comirnaty.

Dávky Comirnaty 30 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu po nariadení (dodávaný v injekčnej liekovke s fialovým viečkom) a Comirnaty 30 mikrogramov/dávka injekčná disperzia (dodávaný v injekčnej liekovke so sivým viečkom) sa považujú za zameniteľné.

Posilňovacia dávka

Osobám vo veku 12 rokov a starším sa má už 3 mesiace po primárnom očkovacom cykle Comirnaty podať intramuskulárne posilňovacia dávka Comirnaty.

Comirnaty sa tiež môže podať ako posilňovacia dávka osobám vo veku 18 rokov a starším, ktorí absolvovali primárny očkovací cyklus pozostávajúci z inej mRNA očkovacej látky alebo adenovírusovej vektorovej očkovacej látky.

Pediatrická populácia

K dispozícii je pediatrická lieková forma pre deti vo veku 5 až 11 rokov (t.j. vo veku 5 až menej ako 12 rokov). Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku očkovacej látky Comirnaty 10 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu.

Bezpečnosť a účinnosť Comirnaty u detí vo veku menej ako 5 rokov neboli doteraz stanovené.

Populácia starších osôb

U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Comirnaty 30 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu sa má podávať intramuskulárne po nariadení (pozri časť 6.6).

Po nariadení obsahujú injekčné liekovky Comirnaty 6 dávok po 0,3 ml očkovacej látky. Aby bolo možné získať 6 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 mŕtvvy priestor väčší ako 35 mikrolitrov. Pri použití štandardných injekčných striekačiek a ihliel nemusí byť objem dostatočný na získanie šiestej dávky z jednej injekčnej liekovky. Nezávisle od typu injekčnej striekačky a ihly:

- Každá dávka musí obsahovať 0,3 ml očkovacej látky.
- Ak zvyšné množstvo očkovacej látky v injekčnej liekovke nie je dostatočné na podanie plnej dávky 0,3 ml, injekčnú liekovku a všetok zvyšný objem zlikvidujte.
- Nezmiešajte zvyšné množstvo očkovacej látky z viacerých injekčných liekoviek.

Uprednostňované miesto podania je deltový sval ramena.

Očkovaciu látku nepodávajte 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

Precitlivosť 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 vyskytnú sa najmä počas prvých 14 dní. Boli pozorované častejšie po druhom očkovaní a častejšie u mladších mužov (pozri časť 4.8). Z dostupných údajov vyplýva, že priebeh myokarditídy a perikarditídy po očkovaní sa nelíši od myokarditídy alebo perikarditídy vo všeobecnosti.

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.

Riziko myokarditídy po tretej dávke Comirnaty ešte nebolo zistené.

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, hypostézia 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 antikoagulantmi 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 môže byť u imunokompromitovaných osôb nižšia.

Odporúčanie zväziť podanie tretej dávky u ťažko imunokompromitovaných osôb je založené na limitovaných sérologických dôkazoch z prípadových štúdií v literatúre týkajúcich sa klinickej liečby pacientov s iatrogénnou imunosupresiou po transplantácii solídnych orgánov (pozri časť 4.2).

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 nemusí chrániť každého, kto ju dostane. Jednotlivci nemusia byť chránení, kým neuplynú minimálne 7 dní po podaní druhej dávky očkovacej látky.

Pomocné látky

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo observačných údajov od tehotných žien očkovaných očkovacou látkou Comirnaty v druhom a treťom trimestri 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). Comirnaty sa môže používať počas gravidity.

Dojčenie

Neočakáva sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže systémová expozícia očkovacej látke Comirnaty u dojčiacich žien je zanedbateľná. Observačné údaje od žien, ktoré po očkovaní dojčili, nepreukázali riziko výskytu nežiaducich účinkov u dojčených novorodencov/dojčiat. Comirnaty 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 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

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 a spolu 22 021 účastníkov vo veku 16 rokov alebo starších dostalo placebo (vrátane dospievajúcich 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 placebo 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.

Dospievajúci vo veku 12 až 15 rokov - po 2 dávkach

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

Celkový bezpečnostný profil očkovacej látky Comirnaty u dospievajúcich vo veku 12 až 15 rokov bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u účastníkov vo veku 16 rokov a starších. Najčastejšími nežiaducimi reakciami u dospievajúcich 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 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.

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 posilňovacu dávku, dostali účastníci vo veku 16 rokov a starší zahrnutí zo štúdie 2 posilňovacu dávku Comirnaty (5 081 účastníkov) alebo placebo (5 044 účastníkov) najmenej 6 mesiacov po druhej dávke Comirnaty. Celkovo bol u účastníkov, ktorí dostali posilňovacu dávku, medián času sledovania 2,5 mesiacov po podaní posilňovacej dávky do dátumu ukončenia zberu údajov (5. október 2021). Neidentifikovali sa žiadne nové nežiaduce reakcie na očkovacu látku Comirnaty.

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v klinických štúdiách a zo skúseností po uvedení lieku na trh u osôb vo veku 12 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 a zo skúseností po uvedení lieku na trh s očkovacou látkou Comirnaty u osôb vo veku 12 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		letargia	akútna periférna paralýza tváre ^c		parestézia ^d , hypostézia ^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			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste vpichu, únava, triaška, pyrexia ^f , opuch v mieste vpichu	začervenanie v mieste vpichu	asténia, malátnosť, pruritus v mieste vpichu			rozsiahly opuch očkovanej končatiny ^d , opuch tváre ^g

- a. U účastníkov, ktorí dostali posilňovaciu dávku v štúdiu 4, sa v porovnaní s účastníkmi, ktorí dostali 2 dávky, pozorovala vyššia frekvencia výskytu lymfadenopatie (2,8 % oproti 0,4 %).
- b. Kategória frekvencie pre urtikáriu a angioedém bola zriedkavé.
- c. 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.
- d. Nežiaduca reakcia zistená po uvedení lieku na trh.
- e. Týka sa ruky, do ktorej bola podaná očkovacia látka.
- f. Po druhej dávke sa pozorovala vyššia frekvencia pyrexie v porovnaní s prvou dávkou.
- g. Vo fáze po uvedení na trh bol hlásený opuch tváre u očkovaných osôb s anamnézou podania injekcie s dermatologickým výplňovým materiálom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myokarditída

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 0,57 (95 % IS 0,39–0,75) prípadov myokarditídy na 10 000 osôb viac ako u neexponovaných osôb.

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, iné vírusové očkovacie látky, ATC kód: J07BX03

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

Štúdia 2 je multicentrová, medzinárodná, randomizovaná, placebom 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 \geq 56 rokov. Z účasti na štúdií 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 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 2.

Tabuľka 2: 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 n^{1b} Čas sledovania^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18,325 Prípady n^{1b} Čas sledovania^c (n^{2d})	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 3.

Tabuľka 3: 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, nový alebo zhoršený kašeľ, nový alebo zhoršenú dýchavičnosť, triašku, nový alebo zhoršenú bolesť svalov, nový 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.

- c. 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.
- d. n_2 = počet účastníkov s rizikom pre cieľový ukazovateľ.
- e. Dvojstranný 95 % interval spoľahlivosti (IS) pre účinnosť očkovacej látky je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy upravenej podľa doby sledovania.
- f. 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 %) 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 4), 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 4: 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

Podskupina	mRNA očkovacia látka proti COVID-19 Prípady n_1^a Čas sledovania (n_2^b)	Placebo Prípady n_1^a Čas sledovania (n_2^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 (príznaky zahŕňali horúčku, nový alebo zhoršený kašeľ, novú alebo zhoršenú dýchavičnosť, triašku, novú alebo zhoršenú bolesť svalov, novú 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, pečeneňová alebo neurologická dysfunkcia,

-
- prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti,
 - úmrtie.
- a. n_1 = počet účastníkov spĺňajúcich definíciu cieľového ukazovateľa.
 - b. n_2 = 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 dospievajúcich vo veku 12 až 15 rokov - po 2 dávkach

V úvodnej analýze štúdie 2 u dospievajúcich 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 dospievajúcich 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). 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 dospievajúcich 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.

Imunogenita u účastníkov vo veku 18 rokov a starších – po posilňovacej dávke

Účinnosť posilňovacej dávky Comirnaty je založená na vyhodnotení 50 % titrov neutralizačných protilátok (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) v štúdiu 2. V tejto štúdiu sa posilňovacia dávka podala 5 až 8 mesiacov (medián 7 mesiacov) po druhej dávke. V štúdiu 2 preukázali analýzy porovnávajúce NT50 1 mesiac po posilňovacej dávke s 1 mesiacom po primárnom cykle u osôb vo veku 18 až 55 rokov, ktoré nemali sérologický ani virologický dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 až do 1 mesiaca po posilňovacom očkovaní non-inferioritu pre pomer geometrického

priemeru (GMR) aj rozdiel v miere sérologickej odpovede. Sérologická odpoveď sa definovala ako dosiahnutie ≥ 4 -násobného zvýšenia NT50 oproti východiskovému stavu (pred primárnym cyklom). Tieto analýzy sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Neutralizačný test SARS-CoV-2 - NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – porovnanie GMT a miery sérologickej odpovede 1 mesiac po posilňovacej dávke s 1 mesiacom po primárnom cykle – účastníci vo veku 18 až 55 rokov bez dôkazu infekcie až do 1 mesiaca po posilňovacej dávke* – populácia s posilňovacou dávkou hodnotiteľná z hľadiska imunogenity[±]

	n	1 mesiac po posilňovacej dávke (95 % IS)	1 mesiac po primárnom cykle (95 % IS)	1 mesiac po posilňovacej dávke/- 1 mesiac po primárnom cykle (97,5 % IS)	Dosiahnutý cieľ non-inferiority (Á/N)
Geometrický priemer 50 % neutralizačného titra (GMT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	Á ^d
Miera sérologickej odpovede (%) pre 50 % neutralizačný titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	196 ^f 98,0% (95,0 %, 99,5 %)	1,5 % ^g (-0,7 %, 3,7 % ^h)	Á ⁱ

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

[†] 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.

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

[±] Všetci spôsobilí účastníci, ktorí podľa pôvodnej randomizácie dostali 2 dávky Comirnaty, s 2. dávkou podanou v rámci preddefinovaného časového obdobia (počas 19 až 42 dní po 1. dávke), dostali posilňovaciu dávku Comirnaty, mali aspoň 1 platný a určený výsledok imunogenity po posilňovacej dávke z odberu krvi v rámci príslušného časového obdobia (počas 28 až 42 dní po posilňovacej dávke) a nemali žiadne iné dôležité odchýlky od protokolu stanovené lekárom.

a. n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami testu v oboch časových bodoch odberu vzoriek v rámci stanoveného časového obdobia.

b. 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.

c. Hodnoty GMR a 2-stranného 97,5 % IS sa vypočítali umocnením priemerných rozdielov logaritmov testu a zodpovedajúcich hodnôt IS (na základe Studentovho t rozdelenia).

d. Non-inferiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 97,5 % IS pre GMR > 0,67 a bodový odhad GMR $\geq 0,80$.

e. n = počet účastníkov s platnými a určenými výsledkami špecifikovaného testu na začiatku štúdie, 1 mesiac po 2. dávke a 1 mesiac po posilňovacej dávke v rámci stanoveného časového obdobia. Tieto hodnoty sú menovateľmi vo výpočte percentuálnych hodnôt.

f. Počet účastníkov so sérologickou odpoveďou na daný test v danom časovom bode podania dávky/odberu vzorky. Presný 2-stranný IS je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.

g. Rozdiel v podieloch vyjadrený v percentách (1 mesiac po posilňovacej dávke – 1 mesiac po 2. dávke).

h. Upravený Waldov 2-stranný IS pre rozdiel v podieloch, vyjadrený v percentách.

i. Non-inferiorita sa deklarovala, ak bola dolná hranica 2-stranného 97,5 % IS pre percentuálny rozdiel > -10 %.

Relatívna účinnosť očkovacej látky u účastníkov vo veku 16 rokov a starších – po posilňovacej dávke
 Priebežná analýza účinnosti v štúdiu 4, placebom kontrolovanej štúdiu hodnotiacej posilňovaciu dávku, vykonanej u približne 10 000 účastníkov vo veku 16 rokov a starších, ktorí boli zaradení zo štúdie 2, vyhodnocovala potvrdené prípady COVID-19 minimálne 7 dní po posilňovacom očkovaní až do dátumu ukončenia zberu údajov 5. októbra 2021, čo predstavuje medián 2,5 mesiaca sledovania po podaní posilňovacej dávky. Posilňovacia dávka bola podaná 5 až 13 mesiacov (medián 11 mesiacov) po druhej dávke. Vyhodnocovala sa účinnosť posilňovacej dávky Comirnaty po primárnom očkovanom cykle v porovnaní so skupinou, ktorej bolo miesto posilňovacej dávky podané placebo, a ktorá absolvovala len primárny očkovací cyklus.

Relatívna účinnosť očkovacej látky u účastníkov vo veku 16 rokov a starších bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 je uvedená v tabuľke 6. Relatívna účinnosť očkovacej látky u účastníkov s dôkazom alebo bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2 bola 94,6 % (95 % interval spoľahlivosti 88,5 % až 97,9 %), podobne ako relatívna účinnosť pozorovaná u účastníkov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie. Primárnymi prípadmi COVID-19 pozorovanými od 7 dní po posilňovacom očkovaní bolo 7 primárnych prípadov v skupine s očkovacou látkou Comirnaty a 124 primárnych prípadov v skupine s placebom.

Tabuľka 6: Účinnosť očkovacej látky - prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po posilňovacom očkovaní - účastníci vo veku 16 rokov a starší bez dôkazu infekcie - populácia hodnotiteľná z hľadiska účinnosti

Prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po posilňovacej dávke u účastníkov bez dôkazu predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2*			
	Comirnaty n^a = 4 695 Prípady n^{1b} Čas sledovania^c (n^{2d})	Placebo n^a = 4 671 Prípady n^{1b} Čas sledovania^c (n^{2d})	Relatívna účinnosť očkovacej látky^e % (95 % IS^f)
Prvý výskyt COVID-19 od 7 dní po posilňovacom očkovaní	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 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, 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 sérologický ani virologický dôkaz (do 7 dní po podaní posilňovacej dávky) 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. kontrole) a mali negatívny NAAT (výter z nosa) pri akejkoľvek neplánovanej kontrole do 7 dní po podaní posilňovacej 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 posilňovacej dávky po koniec obdobia sledovania.
- n² = počet účastníkov s rizikom pre cieľový ukazovateľ.
- Relatívna účinnosť v skupine s posilňovacou dávkou Comirnaty v porovnaní so skupinou s placebom (bez posilňovacej dávky).
- Dvojstranný interval spoľahlivosti (IS) pre relatívnu účinnosť očkovacej látky je odvodený na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy upravenej podľa doby sledovania.

Imunogenita posilňovacej dávky po primárnom očkovanom cykle inou schválenou očkovacou látkou proti COVID-19

Účinnosť posilňovacej dávky Comirnaty (30 µg) u osôb, ktoré dokončili primárny očkovací cyklus inou schválenou očkovacou látkou proti COVID-19 (heterológna posilňovacia dávka) sa odvodzuje z údajov o imunogenite z nezávislého otvoreného klinického skúšania fázy 1/2 národných zdravotných inštitútov (*National Institutes of Health, NIH*) (NCT04889209) vykonaného v USA. V tomto skúšaní

dospelí (vo veku 19 až 80 rokov), ktorí dokončili primárny očkovací cyklus dvomi 100 µg dávkami očkovacej látky Moderna (n = 51, priemerný vek 54 ± 17), jednou dávkou očkovacej látky Janssen (n = 53, priemerný vek 48 ± 14) alebo dvomi 30 µg -dávkami očkovacej látky Comirnaty (n = 50, priemerný vek 50±18) aspoň 12 týždňov pred zaradením do skúšania, a ktorí nemali infekciu SARS-CoV-2 v anamnéze, dostali posilňovaciu dávku Comirnaty (30 µg). Posilňovacia dávka očkovacou látkou Comirnaty viedla k 36-, 12- a 20-násobnému zvýšeniu GMR neutralizačných titrov po primárnych dávkach očkovacích látok Janssen, Moderna a Comirnaty, v uvedenom poradí.

Heterológa posilňovacia dávka očkovacou látkou Comirnaty sa tiež hodnotila v skúšaní CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), multicentrovom, randomizovanom, kontrolovanom skúšaní fázy 2 tretej posilňovacej dávky proti COVID-19, v ktorom bolo 107 dospelých účastníkov (medián veku 71 rokov, medzikvartilové rozpätie 54 až 77 rokov) randomizovaných najmenej 70 dní po 2 dávkach očkovacej látky proti COVID-19 od AstraZeneca. Po primárnom očkovacom cykle očkovacou látkou proti COVID-19 od AstraZeneca, sa GMR NT50 neutralizačných protilátok proti pseudovírusu (divoký typ) zvýšil 21,6-násobne po heterológnej posilňovacej dávke Comirnaty (n = 95).

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).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

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 štúdií 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-hexyldekanoát) (ALC-0315)
2-[(polyetylénglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC)
cholesterol
chlorid draselný
dihydrogenfosforečnan draselný
chlorid sodný
dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
sacharóza
voda na injekcie
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

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

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

V rámci 12-mesačného času použiteľnosti sa môžu neotvorené injekčné liekovky uchovávať a prepravovať pri teplote -25 °C až -15 °C jednorazovo po dobu maximálne 2 týždne a môžu sa vrátiť do podmienok -90 °C až -60 °C.

Ak sa uchovávajú zmrazené pri teplote -90 °C až -60 °C, môžu sa balenia po 195 injekčných liekoviek očkovacej látky rozmraziť pri teplote 2 °C až 8 °C po dobu 3 hodín alebo jednotlivé injekčné liekovky sa môžu rozmraziť pri izbovej teplote (maximálne 30 °C) po dobu 30 minút.

Rozmrazená injekčná liekovka

1 mesiac pri teplote 2 °C až 8 °C v rámci 12-mesačného času použiteľnosti.

V rámci 1-mesačného času použiteľnosti pri teplote 2 °C až 8 °C sa môže injekčná liekovka prepravovať až po dobu 12 hodín.

Pred použitím sa môže neotvorená injekčná liekovka uchovávať maximálne 2 hodiny pri teplotách do 30 °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 po vybratí z mrazničky

Údaje o stabilite naznačujú, že neotvorená injekčná liekovka je stabilná až do:

- 24 hodín, ak sa uchováva pri teplotách od -3 °C do 2 °C,
- spolu 4 hodiny, ak sa uchováva pri teplotách od 8 °C do 30 °C, vrátane 2 hodín pri teplotách až do 30 °C, ako je opísané vyššie.

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

Preprava zmrazených injekčných liekoviek pri ultra nízkej teplote (< -60 °C)

- Škatule na liekovky s uzatvoreným vekom obsahujúce 195 injekčných liekoviek, ktoré sa vybrali z mraziaceho uchovávacieho priestoru s ultra nízkou teplotou (< -60 °C), môžu byť vystavené teplotám až do 25 °C maximálne 5 minút.
- Škatule na liekovky s otvoreným vekom alebo škatule na liekovky obsahujúce menej ako 195 injekčných liekoviek, ktoré sa vybrali z mraziaceho uchovávacieho priestoru s ultra nízkou teplotou (< -60 °C), môžu byť vystavené teplotám až do 25 °C maximálne 3 minúty.
- Po vystavení teplote do 25 °C sa škatule s injekčnými liekovkami vrátia do mraziaceho uchovávacieho priestoru, kde musia zostať aspoň 2 hodiny pred ďalším vybratím.

Preprava zmrazených injekčných liekoviek uchovávaných pri teplote -25 °C až -15 °C

- Škatule na liekovky s uzatvoreným vekom obsahujúce 195 injekčných liekoviek, ktoré sa vybrali z mraziaceho uchovávacieho priestoru (-25 °C až -15 °C), môžu byť vystavené teplotám až do 25 °C maximálne 3 minúty.
- Škatule na liekovky s otvoreným vekom alebo škatule na liekovky obsahujúce menej ako 195 injekčných liekoviek, ktoré sa vybrali z mraziaceho uchovávacieho priestoru (-25 °C až -15 °C), môžu byť vystavené teplotám až do 25 °C maximálne 1 minútu.

Po vybratí injekčnej liekovky zo škatule na liekovky sa má injekčná liekovka rozmraziť na použitie.

Nariadený liek

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania, vrátane prepravy, sa po nariadení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) preukázala počas 6 hodín pri teplote 2 °C až 30 °C. Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda riedenia nevyučuje 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

Uchovávajúte v mrazničke pri teplote -90 °C až -60 °C.

Uchovávajúte 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

0,45 ml koncentráту v 2 ml čírej, viacdávkovej, injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (syntetická brómbutylová guma) a fialovým odklápacím plastovým viečkom s hliníkovým tesnením. Jedna injekčná liekovka obsahuje 6 dávok, pozri časť 6.6.

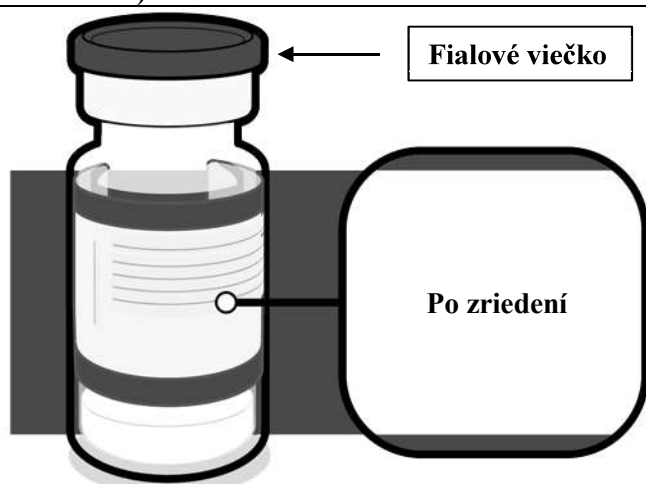
Veľkosť balenia: 195 injekčných liekoviek

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

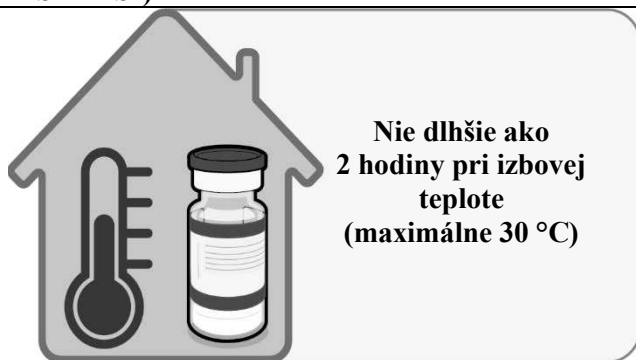
Comirnaty má pripravovať zdravotnícky pracovník pomocou aseptického postupu na zabezpečenie sterility pripravenej disperzie.

**KONTROLA INJEKČNEJ LIEKOVKY OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (12 ROKOV
A STARŠÍ)**



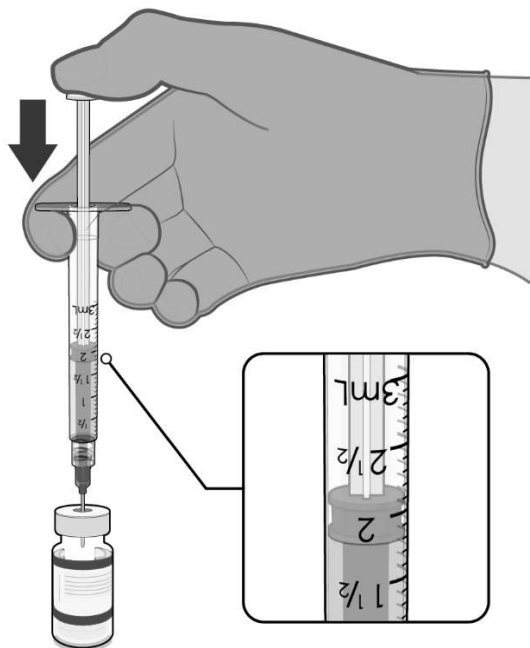
- Skontrolujte, či má injekčná liekovka fialové plastové viečko.
- Ak má injekčná liekovka sivé plastové viečko, prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku očkovacej látky Comirnaty 30 mikrogramov/dávka injekčná disperzia.
- Ak má injekčná liekovka oranžové plastové viečko, prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku očkovacej látky Comirnaty 10 mikrogramov/dávka koncentrát na injekčnú disperziu.

**ROZMRAZENIE PRED NARIEDENÍM OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (12 ROKOV
A STARŠÍ)**



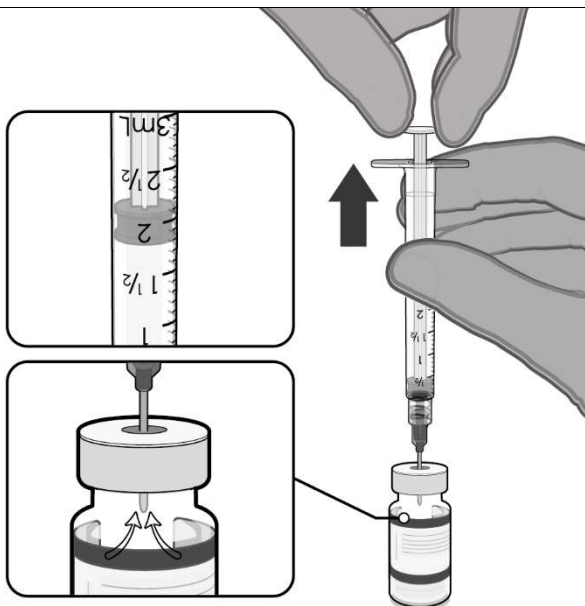
- Viacdávková injekčná liekovka sa uchováva zmrazená a pred nariedením sa musí rozmraziť. Zmrazené injekčné liekovky sa majú premiestniť do prostredia s teplotou od 2 °C do 8 °C, aby sa rozmrazili; rozmrazenie balenia 195 injekčných liekoviek môže trvať až 3 hodiny. Zmrazené injekčné liekovky je možné alternatívne tiež nechať rozmraziť po dobu 30 minút pri teplotách do 30 °C na okamžité použitie.
- Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať po dobu maximálne 1 mesiaca pri teplote 2 °C až 8 °C, pričom sa neprekročí vytlačený dátum expirácie (EXP). V rámci 1-mesačného času použiteľnosti pri teplote 2 °C až 8 °C sa môže injekčná liekovka prepravovať až po dobu 12 hodín.
- Rozmrazenú injekčnú liekovku nechajte dosiahnuť izbovú teplotu. Pred použitím sa môže neotvorená injekčná liekovka uchovávať maximálne 2 hodiny pri teplotách do 30 °C. S rozmrazenými injekčnými liekovkami je možné manipulovať v podmienkach s umelým osvetlením miestnosti.
- Injekčnú liekovku pred nariedením 10-krát opatrne prevráťte. Nepretrepávajte.
- Pred nariedením môže rozmrazená disperzia obsahovať biele až sivobiele nepriehľadné amorfné častice.

**RIEDENIE OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/DÁVKA
KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (12 ROKOV A STARŠÍ)**



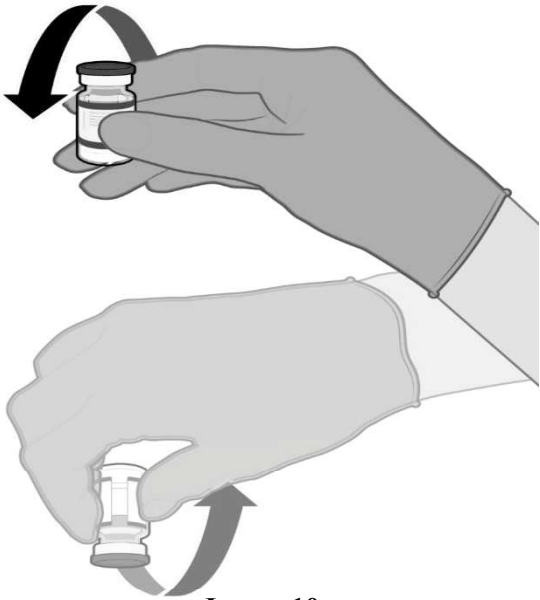
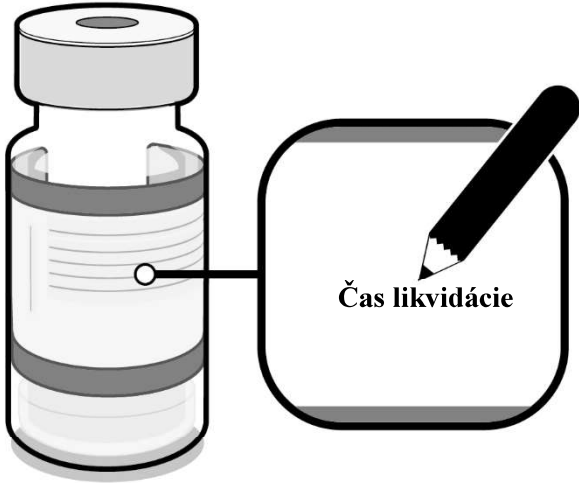
1,8 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného

- Rozmrazená očkovacia látka musí byť nariadená v jej pôvodnej injekčnej liekovke s 1,8 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) pomocou ihly veľkosti 21 G alebo tenšej a pomocou aseptického postupu.

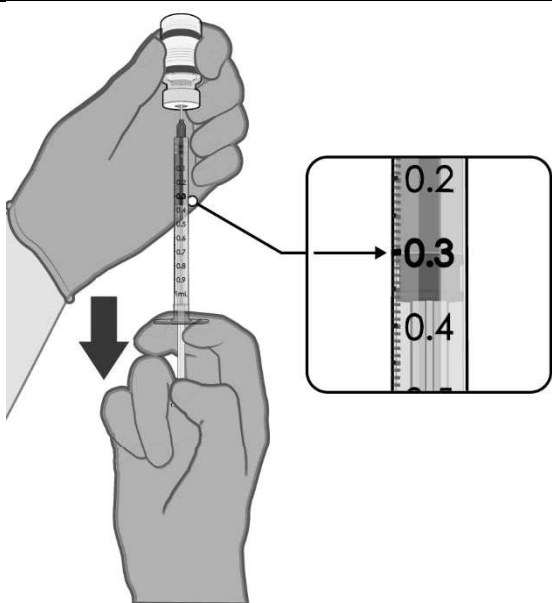


Zatiahnite piest na 1,8 ml na odstránenie vzduchu z injekčnej liekovky.

- Pred vytiahnutím ihly zo zátky injekčnej liekovky vyrovnajte tlak v injekčnej liekovke odobratím 1,8 ml vzduchu do prázdnej injekčnej striekačky, ktorou sa vstreklo rozpúšťadlo.

 <p>Jemne 10x</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nariedenú disperziu 10-krát jemne prevráťte. Nepretrepávajte. • Nariedená očkovacia látka má byť vo forme sivobielej disperzie bez viditeľných častíc. Ak nariedená očkovacia látka obsahuje častice, alebo ak došlo k zmene jej sfarbenia, nepoužívajte ju.
 <p>Zaznamenajte príslušný dátum a čas. Použite do 6 hodín po nariedení.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Po nariedení treba injekčné liekovky označiť príslušným dátumom a časom. • Po nariedení uchovávajte pri teplote 2 °C až 30 °C a použite do 6 hodín, vrátane času prepravy. • Nariedenú disperziu nezmrazujte ani ňou netraste. Pri uchovávaní v chladničke nechajte pred použitím nariedenú disperziu dosiahnuť izbovú teplotu.

**PRÍPRAVA JEDNOTLIVÝCH 0,3 ml DÁVOK OČKOVACEJ LÁTKY COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/DÁVKA KONCENTRÁT NA INJEKČNÚ DISPERZIU (12 ROKOV
A STARŠÍ)**



0,3 ml nariadenej očkovacej látky

- Injekčná liekovka obsahuje po nariadení 2,25 ml, z ktorých je možné získať 6 dávok po 0,3 ml
- Zátku injekčnej liekovky očistite aseptickým postupom pomocou jednorazového antiseptického tampónu.
- Odoberte dávku 0,3 ml očkovacej látky Comirnaty.

Na získanie 6 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 mŕtvý priestor väčší ako 35 mikrolitrov.

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

- Každá dávka musí obsahovať 0,3 ml očkovacej látky.
- Ak zvyšné množstvo očkovacej látky v injekčnej liekovke nie je dostatočné na podanie plnej dávky 0,3 ml, injekčnú liekovku a všetok zvyšný objem zlikvidujte.
- Zlikvidujte všetku očkovaciu látku, ktorú nespotebujete do 6 hodín po nariadení.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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/1/20/1528/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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