

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid)

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

Raxtozinameran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) protein viru SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze.

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Osoby ve věku 12 let a starší

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku se podává intramuskulárně jako jedna

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

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

#### Těžce imunokompromitované osoby ve věku 12 let a starší

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

#### Pediatrická populace

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

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

#### Starší populace

U osob ve věku  $\geq 65$  let není nutná žádná úprava dávky.

#### Způsob podání

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředíte.

Preferované místo je deltový sval horní části paže.

Vakcína se nesmí podávat intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně.

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

Pro opatření před podáním vakcíny viz bod 4.4.

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

#### Jednodávkové injekční lahvičky

Jednodávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahují 1 dávku vakcíny 0,3 ml.

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

#### Vícedávkové injekční lahvičky

Vícedávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 dávek z jedné injekční lahvičky je třeba použít injekční stříkačky a/nebo jehly s malým mrtvým prostorem. Kombinace injekční stříkačky a jehly s malým mrtvým prostorem má mít mrtvý objem maximálně 35 mikrolitrů. Pokud se používají standardní injekční stříkačky a jehly, nemusí být dostatečný objem k získání šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

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

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

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

#### Obecná doporučení

##### Hypersenzitivita a anafylaxe

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

Po vakcinaci se doporučuje pečlivé sledování po dobu minimálně 15 minut. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

##### Myokarditida a perikarditida

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

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

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

##### Reakce spojené s úzkostí

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

##### Současné onemocnění

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

k odložení vakcinace.

#### Trombocytopenie a poruchy koagulace

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

#### Imunokompromitované osoby

Účinnost a bezpečnost vakcíny nebyly hodnoceny u imunokompromitovaných osob, včetně osob podstupujících imunosupresivní léčbu. Účinnost vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

#### Doba ochrany

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

#### Omezení účinnosti vakcíny

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcinace vakcínou Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství.

Velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně registrovanou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě údajů dostupných u jiných variant vakcíny lze vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 v těhotenství podávat.

#### Kojení

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení.

Systémová expozice vakcíně je ale u kojící matky zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojence/novorozence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně registrovanou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojenců/novorozenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z účinků uvedených v bodě 4.8 však mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje dočasně ovlivnit.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 se odvozuje od bezpečnostních údajů předchozích vakcín Comirnaty.

#### Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

##### *Účastníci ve věku 16 let a starší – po 2 dávkách*

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

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

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

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

##### *Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách*

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

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

##### *Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce*

Bezpečnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 12 let a starších je odvozena od údajů o bezpečnosti ze studií posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 16 let a starších.

Podskupina účastníků studie fáze 2/3, do které bylo zařazeno 306 dospělých ve věku 18 až 55 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu  $\geq 6$  měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

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

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

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

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

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

V podmnožině ze studie 4 (3. fáze) obdrželo 305 dospělých ve věku  $> 55$  let, kteří dokončili očkování třemi dávkami vakcíny Comirnaty, posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 5 až 12 měsíců po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 16. května 2022 nejméně 1,7 měsíce. Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty byl podobný profilu zjištěnému po posilovací dávce (třetí dávce) vakcíny Comirnaty. U účastníků ve věku vyšším než 55 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu ( $> 50\%$ ), únava ( $> 40\%$ ), bolest hlavy ( $> 20\%$ ), myalgie a zimnice ( $> 10\%$ ).

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

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

#### *Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron*

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

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 let a starších

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

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Třída orgánového systému	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		Lymfadenopatie <sup>a</sup>				
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie <sup>b</sup> , angioedém <sup>b</sup> )			Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu			
Psychiatrické poruchy			Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Závrať <sup>d</sup> ; Letargie	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> <sup>c</sup>		Parestezie <sup>d</sup> ; hypestezie <sup>d</sup>
Srdeční poruchy					Myokarditida <sup>d</sup> ; Perikarditida <sup>d</sup>	
Gastrointestinální poruchy	Průjem <sup>d</sup>	Nauzea; zvracení <sup>d</sup>				
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Hyperhidróza; noční pocení			Erythema multiforme <sup>d</sup>

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie; myalgie		Bolest v končetině <sup>e</sup>			
Poruchy reprodukčního systému a prsu						Silné menstruační krvácení <sup>h</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie <sup>f</sup> ; zduření v místě injekce	Zarudnutí v místě injekce	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce			Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána <sup>d</sup> ; otok obličeje <sup>g</sup>

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (≤ 0,9 %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- Během období sledování bezpečnosti v klinické studii do 14. listopadu 2020 byla hlášena akutní periferní paralýza *n. facialis* u čtyř účastníků ve skupině mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19. Nástup obrny obličeje byl 37. den po podání 1. dávky (účastník nedostal 2. dávku) a 3., 9. a 48. den po 2. dávce. Ve skupině s placebem nebyly hlášeny žádné případy akutní periferní paralýzy *n. facialis*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkových osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Myokarditida a perikarditida

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

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

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 let.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)



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

## 4.9 Předávkování

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

#### Mechanismus účinku

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

#### Účinnost

##### Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

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

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

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

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

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

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

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) <sup>d</sup>	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) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenční kmen – NT50 (titr) <sup>d</sup>	-	-	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) <sup>g</sup>
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95% CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95% CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95% CI <sup>l</sup> )	Rozdíl <sup>k</sup> (95% CI <sup>l</sup> )	Rozdíl <sup>k</sup> (95% CI <sup>l</sup> )
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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

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

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

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

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) <sup>d</sup>	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) <sup>d</sup>	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

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

### Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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

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

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

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

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

U účastníků s rizikem závažného onemocnění COVID-19, včetně osob s 1 nebo více komorbiditami, které riziko závažného onemocnění COVID-19 zvyšují (např. astma, index tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, chronické plicní onemocnění, diabetes mellitus, hypertenze), nebyly zjištěny žádné významné klinické rozdíly v celkové účinnosti vakcíny.

Informace o účinnosti vakcíny jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce, podle věkové podskupiny – účastníci bez důkazu infekce před 7 dny po 2. dávce – populace hodnotitelná pro účinnost (7 dnů)**

První výskyt COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n <sup>a</sup> = 18 198	Placebo n <sup>a</sup> = 18 325 Případy	

	<b>Případy n1<sup>b</sup> Doba sledování<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>n1<sup>b</sup> Doba sledování<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Účinnost vakcíny % (95% CI)<sup>e</sup></b>
Všichni účastníci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 až 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let a starší	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 až 75 let	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let a starší	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Poznámka: Potvrzené případy byly stanoveny reverzní transkripčně-polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR) a alespoň 1 příznakem odpovídajícím onemocnění COVID-19 [\*Definice případu: (alespoň 1 z) horečka, nový nebo zhoršený kašel, nová nebo zhoršená dyspnoe, zimnice, nová nebo zhoršená bolest svalů, nová ztráta chuti nebo čichu, bolest v krku, průjem nebo zvracení.]

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

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

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

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

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

Aktualizované informace o účinnosti vakcíny jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce, podle věkové podskupiny – účastníci bez důkazu infekce předchozí infekce virem SARS-CoV-2\* před 7 dny po 2. dávce – populace hodnotitelná pro účinnost (7 dnů) během placebem kontrolovaného období sledování**

<b>Podskupina</b>	<b>Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 Případy n1<sup>b</sup> Doba sledování<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 Případy n1<sup>b</sup> Doba sledování<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Účinnost vakcíny % (95% CI)<sup>e</sup></b>

Všichni účastníci <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 až 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let a starší	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 až 74 let	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let a starší	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

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

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

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

#### Účinnost proti závažnému onemocnění COVID-19

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

Od 13. března 2021 je účinnost vakcíny proti závažnému onemocnění COVID-19 prezentována pouze pro účastníky s předchozí infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní (tabulka 6), protože počty případů onemocnění COVID-19 u účastníků bez předchozí infekce SARS-CoV-2 byly stejné jako u účastníků s předchozí infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní jak ve skupině s mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19, tak ve skupině s placebem.

**Tabulka 6: Účinnost vakcíny – první závažný výskyt onemocnění COVID-19 u účastníků s nebo bez předchozí infekce virem SARS-CoV-2 na základě údajů Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA)\* po podání 1. dávky nebo od 7 dnů po podání 2. dávky v placebem kontrolovaném období sledování**

	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 Případy	Placebo Případy n1 <sup>a</sup>	
--	---	---------------------------------------	--

	<b>n1<sup>a</sup></b> <b>Doba sledování<sup>c</sup> (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Doba sledování<sup>c</sup> (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Účinnost vakcíny %</b> <b>(95% CI<sup>e</sup>)</b>
Po 1. dávce <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dnů po 2. dávce <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

\* Závažné onemocnění COVID-19 podle definice FDA je potvrzené onemocnění COVID-19 a přítomnost alespoň 1 z následujících příznaků:

- Klinické příznaky v klidu svědčící pro závažné systémové onemocnění (dechová frekvence  $\geq 30$  dechů za minutu, srdeční frekvence  $\geq 125$  tepů za minutu, saturace kyslíkem  $\leq 93$  % na pokojovém vzduchu při hladině moře nebo poměr arteriálního parciálního tlaku kyslíku k frakčnímu inspirovanému kyslíku  $< 300$  mmHg).
  - Respirační selhání [definované jako potřeba vysokého průtoku kyslíku, neinvazivní ventilace, mechanické ventilace nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO)].
  - Průkaz šoku (systolický krevní tlak  $< 90$  mmHg, diastolický krevní tlak  $< 60$  mmHg nebo potřeba podání vazopresorických látek).
  - Významná akutní renální, jaterní nebo neurologická dysfunkce.
  - Přijetí na jednotku intenzivní péče.
  - Smrt.
- a. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.  
b. n2 = počet účastníků ohrožených daným cílovým parametrem.  
c. Dvoustranný interval spolehlivosti (CI) pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování.  
d. Účinnost hodnocená na základě veškeré populace pro hodnocení účinnosti s 1. dávkou (modifikovaná se záměrem léčit), která zahrnovala všechny randomizované účastníky, kteří dostali alespoň 1 dávku hodnocené léčby.  
e. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro cílový parametr. Časové období pro získání případu COVID-19 je od po 1. dávce do konce období sledování.  
f. Účinnost hodnocená na základě populace hodnotitelné pro účinnost (7 dní), která zahrnovala všechny způsobilé randomizované účastníky, kteří dostali všechny dávky hodnocené léčby podle randomizace v rámci předem stanoveného časového období a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.  
g. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro daný cílový parametr. Časové období pro získání případu onemocnění COVID-19 je od 7 dnů po 2. dávce do konce období sledování.

#### *Účinnost a imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách*

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

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

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti



v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 100,0).

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

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

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

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty byla ve studii 2 založena na hodnocení 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). V této studii byla posilovací dávka podána 5 až 8 měsíců (medián 7 měsíců) po druhé dávce. Ve studii 2 prokázaly analýzy NT50 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání s 1 měsícem po primární sérii u jedinců ve věku 18 až 55 let, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po posilovací vakcinaci, noninferioritu jak pro geometrický průměrný poměr (GMR), tak pro rozdíl v četnostech sérologické odpovědi. Sérologická odpověď u účastníka byla definována jako dosažení  $\geq 4$ násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před primární sérií). Tyto analýzy jsou shrnuty v tabulce 7.

**Tabulka 7. Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr)<sup>†</sup> (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – srovnání GMT a četnosti sérologické odpovědi 1 měsíc po posilovací dávce a 1 měsíc po primární sérii – účastníci ve věku 18 až 55 let bez známek infekce do 1 měsíce po posilovací dávce\* – populace s hodnotitelnou imunogenicitou po posilovací dávce<sup>±</sup>**

	n	1 měsíc po posilovací dávce (95% CI)	1 měsíc po primární sérii (95% CI)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po primární sérii (97,5% CI)	Splnila cíl noninferiority (A/N)
<b>Geometrický průměr 50% neutralizačního titru</b>	212 <sup>a</sup>	2 466,0 <sup>b</sup> (2 202,6; 2 760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	A <sup>d</sup>
<b>Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	A <sup>i</sup>

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

<sup>†</sup> NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu viru SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test používá fluorescenční reportérový virus odvozený od kmene USA\_WA1/2020 a neutralizace viru se odečítá na monovrstvách buněk Vero. Vzorek NT50 je definován jako vzájemné ředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.

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

<sup>±</sup> Všichni způsobilí účastníci, kteří dostali 2 dávky vakcíny Comirnaty podle původní randomizace, přičemž

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

- n = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu v obou časových bodech odběru vzorků v rámci stanoveného časového období.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 97,5% CI byly vypočteny exponováním průměrných rozdílů logaritmů testu a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozdělení).
- Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro GMR > 0,67 a bodový odhad GMR činí  $\geq 0,80$ .
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, 1 měsíc po 2. dávce a 1 měsíc po posilovací dávce v rámci stanoveného časového období. Tyto hodnoty jsou denominátory pro výpočty procent.
- Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru dávky / vzorku. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (1 měsíc po posilovací dávce – 1 měsíc po 2. dávce).
- Upravený dvoustranný Waldův CI pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro procentuální rozdíl > 10 %.

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

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

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

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

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

Poznámka: Potvrzené případy byly stanoveny reverzní transkripčně-polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR) a alespoň 1 příznakem odpovídajícím onemocnění COVID-19 (příznaky zahrnovaly: horečku, nový nebo

---

zhoršený kašel, novou nebo zhoršenou dyspnoe, zimnici, novou nebo zhoršenou bolest svalů, novou ztrátu chuti nebo čichu, bolest v krku, průjem nebo zvracení).

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

- a. n = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- b. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- c. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro cílový parametr. Časové období pro získání případu COVID-19 je od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny do konce období sledování.
- d. n2 = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- e. Relativní účinnost vakcíny ve skupině s posilovací dávkou vakcíny Comirnaty ve srovnání se skupinou s placebem (bez posilovací dávky).
- f. Dvoustranný interval spolehlivosti pro relativní účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené vzhledem k době sledování.

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

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

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

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

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

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

V podstudii D [podskupina ze studie 2 (3. fáze) a studie 4 (3. fáze)] obdrželo 325 účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) 90 až 180 dnů po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 9.

**Tabulka 9. Souhrn údajů o imunogenicitě od účastníků studie C4591031, podstudie D (množina úplné rozšířené kohorty 2) a podstudie E (rozšířená kohorta – podmnožina imunogenicity), kteří obdrželi jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcínu Comirnaty 30 mikrogramů – účastníci bez průkazu infekce až do 1 měsíce po posilovací dávce – populace s hodnotitelnou imunogenicitou**

	Dávka / čas odběru krevních vzorků <sup>a</sup>	Podstudie D (věk 18 až ≤ 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů		Podstudie E (věk > 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů	
GMT		N <sup>b</sup>	GMT (95% CI <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	GMT (95% CI <sup>d</sup> )
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/před očkováním	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 měsíc	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	1/před očkováním	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 měsíc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
<b>Četnost sérologické odpovědi 1 měsíc po 4. dávce</b>		N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95% CI <sup>f</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95% CI <sup>f</sup> )
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/1 měsíc	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	1/1 měsíc	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

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

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

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

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

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

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

### Pediatriká populace

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

### Obecná toxicita

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

### Genotoxicita / karcinogenita

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

### Reprodukční toxicita

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

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

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

Kolfosceryl-stearát

Cholesterol

Trometamol

Trometamol-hydrochlorid

Sacharosa

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

##### Zmrazená injekční lahvička

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

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

##### *Jednodávkové injekční lahvičky*

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

##### *Vícedávkové injekční lahvičky*

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 vícedávkových injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

#### Rozmrazená injekční lahvička

10 týdnů uchovávání a transportu při teplotě 2 °C až 8 °C během 18měsíční doby použitelnosti.

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

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

**Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.**

#### Manipulace při teplotních výkyvech při uchovávání v chladničce

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

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

#### Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí rizika mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v

odpovědnosti uživatele.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 disperze se dodává v čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

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

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

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

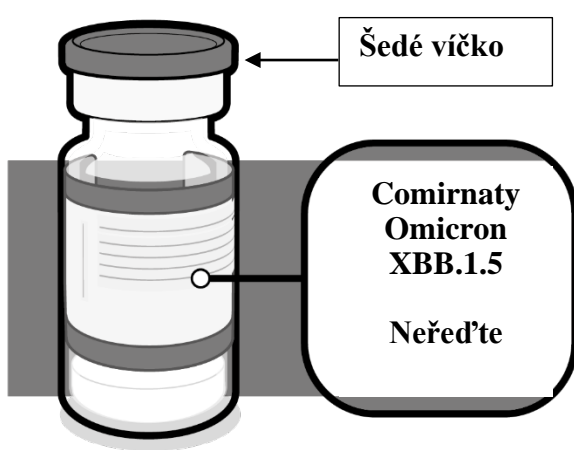
Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 nebo 195 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

##### Instrukce pro zacházení s vakcínou

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

<b>NÁVOD SE VZTAHUJE NA JEDNODÁVKOVÉ I VÍCEDÁVKOVÉ INJEKČNÍ LAHVIČKY</b>	
<b>KONTROLA INJEKČNÍ LAHVIČKY S VAKCÍNOU COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 30 MIKROGRAMŮ/DÁVKU INJEKČNÍ DISPERZE (12 LET A STARŠÍ)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zkontrolujte, zda má injekční lahvička šedé plastové víčko a název přípravku je Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze.</li><li>• Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže.</li><li>• Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtete si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.</li></ul>

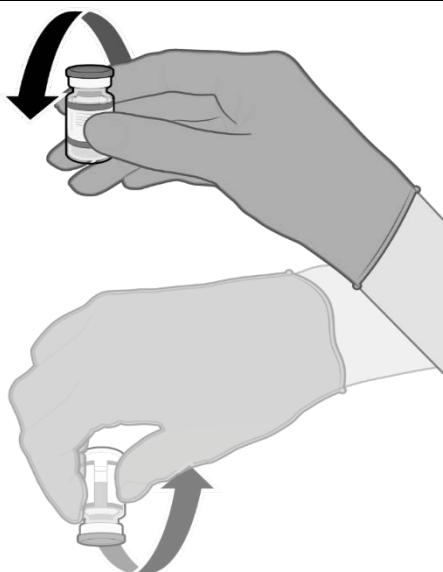
**ZACHÁZENÍ S VAKCÍNOU COMIRNATY OMICRON XBB.1.5  
30 MIKROGRAMŮ/DÁVKU INJEKČNÍ DISPERZE (12 LET A STARŠÍ) PŘED  
POUŽITÍM**



**Uchovávejte po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C, aktualizujte datum použitelnosti na krabičce.**

- Pokud se jednodávková nebo vícedávková injekční lahvička uchovává zmrazená, musí se před použitím rozmrazit. Zmrazené injekční lahvičky je třeba přenést do prostředí o teplotě 2 °C až 8 °C, aby se rozmrazily. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
  - Jednodávkové injekční lahvičky:  
Rozmrazení balení  
10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
  - Vícedávkové injekční lahvičky:  
Rozmrazení balení  
10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabičce.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- Alternativně lze jednotlivé zmrazené injekční lahvičky rozmrazovat po dobu 30 minut při teplotě do 30 °C.
- Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě do 30 °C. S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

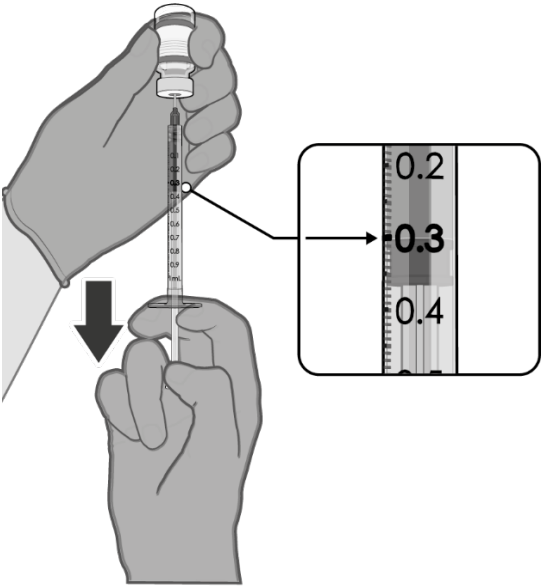




**Jemně × 10**

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfnní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.

**PŘÍPRAVA JEDNOTLIVÝCH DÁVEK O OBJEMU 0,3 ml VAKCÍNY COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 30 MIKROGRAMŮ/DÁVKU INJEKČNÍ DISPERZE (12 LET A STARŠÍ)**

 <p style="text-align: center;"><b>Vakcína o objemu 0,3 ml</b></p>	<p><u>Jednodávkové injekční lahvičky</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.</li> <li>• Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.</li> </ul> <p><u>Vícedávkové injekční lahvičky</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.</li> <li>• Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.</li> <li>• Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.</li> </ul> <p>K získání šesti dávek z jedné injekční lahvičky je třeba použít injekční stříkačky a/nebo jehly s malým mrtvým prostorem. Kombinace injekční stříkačky a jehly s malým mrtvým prostorem má mít mrtvý objem maximálně 35 mikrolitrů.</p> <p>Pokud se používají standardní injekční stříkačky a jehly, nemusí být zajištěn dostatečný objem k získání šesté dávky z jedné injekční lahvičky.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.</li> <li>• Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.</li> <li>• Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.</li> </ul>
---	---

### Likvidace

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/018

### Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

## **9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. srpen 2023

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