

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Comirnaty, 30 mikrograma/doza, koncentrat za disperziju za injekciju mRNA vakcina protiv COVID-19 (sa modifikovanim nukleozidom)

INN: tozinameran

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Višedozna bočica sa ljubičastim poklopcem koja se mora razblažiti pre upotrebe.

Nakon razblaživanja, jedna bočica (0,45 mL) sadrži 6 doza od po 0,3 mL, videti odeljke 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 mL) sadrži 30 mikrograma tozinamerala, mRNA vakcine protiv COVID-19 (ugrađene u lipidne nanočestice).

Tozinameran je jednolančana informaciona RNK, iRNK (engl. *messenger RNA*, mRNA) sa kapom na 5' kraju koja kodira protein šiljka (S-protein) virusa SARS-CoV-2, dobijena putem *in vitro* transkripcije iz odgovarajućeg DNK kalupa, bez korišćenja ćelija.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).

Vakcina je bela do skoro bela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vakcina Comirnaty, 30 mikrograma/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju, je indicirana za aktivnu imunizaciju u cilju prevencije bolesti COVID-19 izazvane virusom SARS-CoV-2 kod osoba uzrasta 12 godina i starijih.

Vakcina se primenjuje u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Primarna serija vakcinacije

Osobe uzrasta 12 godina i starije

Nakon razblaživanja vakcina Comirnaty se primenjuje intramuskularno, kao primarna serija vakcinacije od 2 doze (svaka doza od po 0,3 mL). Preporučuje se da se druga doza primeni 3 nedelje nakon prve doze (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Teško imunokompromitovane osobe uzrasta 12 godina i starije

Treća doza u primarnoj seriji vakcinacije može se primeniti intramuskularno najmanje 28 dana nakon primene druge doze kod teško imunokompromitovanih osoba (videti odeljak 4.4).

Zamenljivost

Zamenljivost vakcine Comirnaty COVID-19 vakcinama drugih proizvođača u cilju završetka primarne serije vakcinacije nije utvrđena. Osobe koje su primile jednu dozu vakcine Comirnaty treba da nastave da primaju vakcinu Comirnaty kako bi kompletirale primarnu seriju vakcinacije.

Nakon razblaživanja, vakcina Comirnaty, 30 mikrograma/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju (bočica sa ljubičastim poklopcem) smatra se međusobno zamenljivom sa vakcinom Comirnaty, 30 mikrograma/dozi, disperzija za injekciju (bočica sa sivim poklopcem).

Buster doza

Buster doza vakcine Comirnaty je 0,3 mL i primenjuje se intramuskularno.

Buster doza se može primeniti kod osoba uzrasta 12 godina i starijih. Između primene vakcine Comirnaty i poslednje primenjene doze vakcine protiv COVID-19 mora proći period od najmanje 3 meseca.

Pedijatrijska populacija

U Evropskoj uniji postoji pedijatrijska formulacija vakcine namenjena za primenu kod dece uzrasta od 6 meseci do 4 godine. Za detalje, molimo videti Sažetak karakteristika leka za vakcinu Comirnaty, 3 mikrograma/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju. Ova pedijatrijska formulacija vakcine trenutno nije registrovana na teritoriji Republike Srbije.

Postoji pedijatrijska formulacija vakcine Comirnaty namenjena za primenu kod osoba uzrasta od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina). Za detalje, molimo videti Sažetak karakteristika leka za Comirnaty, 10 mikrograma/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju.

Bezbednost i efikasnost vakcine Comirnaty kod odojčadi mlađe od 6 meseci još uvek nije utvrđena.

Stariji pacijenti

Nije neophodno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata, odnosno osoba starosti ≥ 65 godina.

Način primene

Vakcina Comirnaty, 30 mikrograma/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju, primenjuje se intramuskularno nakon razblaživanja (videti odeljak 6.6).

Nakon razblaživanja, svaka bočica vakcine Comirnaty sadrži 6 doza od po 0,3 mL vakcine. Da bi se izvuklo 6 doza iz pojedinačne bočice treba koristiti špriceve i/ili igle sa što manjom „mrtvom zapreminom”. Kombinacija šprica i igle sa što manjom „mrtvom zapreminom” treba da obezbedi da „mrtva zapremina” ne prelazi 35 mikrolitara. Ukoliko se koriste standardni špricevi i igle, zapremina možda neće biti dovoljna da se postigne izvlačenje svih 6 doza iz pojedinačne bočice. Nezavisno od vrste špriceva i igala:

- Svaka doza mora da sadrži 0,3 mL vakcine.

- Ukoliko preostala količina vakcine u bočici nije dovoljna da se obezbedi kompletna doza od 0,3 mL, bočica sa preostalom zapreminom se mora baciti.
- Nikada se ne smeju sakupljati preostale količine vakcine iz više različitih bočica.

Preporučeno mesto primene je deltoidni mišić nadlaktice.

Ne sme se primenjivati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Ova vakcina se ne sme mešati sa bilo kojom drugom vakcinom ili drugim lekom u istom špricu.

Za mere opreza koje treba preduzeti pre primene vakcine, videti odeljak 4.4.

Za uputstva o odmrzavanju, rukovanju i odlaganju vakcine, videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Opšte preporuke

Preosetljivost i anafilaksa

Prijavljeni su anafilaktički događaji. Momentalni pristup odgovarajućim lekovima i nadzor su neophodni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primene vakcine.

Preporučuje se pažljivo praćenje najmanje 15 minuta nakon primene vakcine. Osobama kod kojih se nakon prethodne primene vakcine Comirnaty javila anafilaksa ne sme da se primeni naredna doza vakcine.

Miokarditis i perikarditis

Postoji povećan rizik od razvoja miokarditisa i perikarditisa nakon primene vakcine Comirnaty. Ova stanja se mogu javiti samo nekoliko dana nakon vakcinacije, a uglavnom su se javljala unutar 14 dana. Primećena su češće nakon primene druge doze vakcine i češće kod mlađih muškaraca. Dostupni podaci ukazuju na to da se tok miokarditisa i perikarditisa nakon vakcinacije ne razlikuje od uobičajenog toka miokarditisa i perikarditisa (videti odeljak 4.8).

Zdravstveni radnici treba posebno da obrate pažnju na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Vakcinisana lica (kao i njihove roditelje ili staratelje) treba uputiti da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se kod njih jave simptomi koji ukazuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutni i perzistentni) bol u grudima, nedostatak daha ili palpitacije nakon primene vakcine.

Zdravstveni radnici treba da konsultuju odgovarajuće vodiče i/ili lekare specijaliste u cilju postavljanja dijagnoze i lečenja ovih stanja.

Reakcije povezane sa anksioznošću

Reakcije povezane sa anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopu), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom (npr. vrtoglavica, palpitacije, ubrzani srčani ritam, promene krvnog pritiska, parestezija, hipoestezija i znojenje), mogu se javiti usled samog procesa vakcinacije. Reakcije povezane sa stresom su privremene i prolaze same od sebe. Vakcinisana lica treba savetovati da obaveste zdravstvene radnike koji vrše imunizaciju o ovim simptomima, radi procene. Važno je preduzeti mere opreza kako bi se sprečile povrede u slučaju pada usled gubitka svesti.

Prateće bolesti

Vakcinaciju treba odložiti kod osoba koje pate od akutnog teškog febrilnog stanja ili akutne infekcije. Prisustvo manje infekcije i/ili povišene telesne temperature niskog stepena nije razlog za odlaganje vakcinacije.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, vakcinu treba primenjivati sa oprezom kod osoba koje su na terapiji antikoagulansima, kao i kod onih koji boluju od trombocitopenije ili poremećaja koagulacije (kao što je hemofilija) zbog moguće pojave krvarenja ili stvaranja podliva nakon intramuskularne primene.

Imunokompromitovane osobe

Efikasnost i bezbednost vakcine nisu procenjivane kod imunokompromitovanih osoba, uključujući i osobe koje su na imunosupresivnoj terapiji. Efikasnost vakcine Comirnaty može biti manja kod imunokompromitovanih osoba.

Preporučuje se da se razmotri primena treće doze kod teško imunokompromitovanih osoba, a na osnovu ograničenih seroloških dokaza dobijenih u seriji slučajeva iz literature, koji opisuju kliničko zbrinjavanje pacijenata sa jatrogenom imunosupresijom nakon transplantacije solidnih organa (videti odeljak 4.2).

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene primenom vakcine trenutno je nepoznato i još uvek se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u toku.

Ograničena efikasnost vakcine

Kao i kod drugih vakcina, moguće je da se kod nekih osoba nakon primene vakcine Comirnaty ne razvije zaštita. Moguće je da osobe neće biti potpuno zaštićene sve do 7 dana nakon primene druge doze vakcine.

Pomoćne supstance

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalijuma po dozi, odnosno suštinski je bez kalijuma.

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Istovremena primena vakcine Comirnaty sa drugim vakcinama nije ispitivana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina opservacionih podataka prikupljenih kod trudnica vakcinisanih vakcinom Comirnaty tokom drugog i trećeg trimestra nije ukazala na povećanje neželjenih ishoda trudnoća. Iako su podaci o ishodima trudnoća nakon vakcinacije tokom prvog trimestra trenutno ograničeni, nije uočen povećan rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu trudnoće, embriofetalnog razvoja, porođaja ili postnatalnog razvoja (videti odeljak 5.3). Vakcina Comirnaty može da se primenjuje tokom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuje se uticaj na novorođenče/odojče tokom dojenja jer je sistemska izloženost vakcini Comirnaty kod žene koja doji zanemarljiva. Opservacioni podaci dobijeni ispitivanjem kod žena koje su dojile nakon vakcinacije ne ukazuju da postoji rizik od neželjenih dejstava kod dojene novorođenčadi/odojčadi. Vakcina Comirnaty može da se primenjuje tokom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vakcina Comirnaty nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pojedina dejstva navedena u odeljku 4.8 mogu privremeno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ispitanici uzrasta 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U Studiji 2, ukupno 22026 ispitanika uzrasta 16 godina ili starijih primilo je bar jednu dozu vakcine Comirnaty, a ukupno 22021 ispitanika uzrasta 16 godina ili starijih primilo je placebo (uključujući 138 adolescenata uzrasta 16 i 17 godina u grupi koja je primala vakcinu, odnosno 145 u placebo grupi). Ukupno 20519 ispitanika uzrasta 16 godina ili starijih primilo je dve doze vakcine Comirnaty.

U vreme analize Studije 2, prema podacima zaključno sa 13. martom 2021, tokom slepog, placebo kontrolisanog perioda praćenja pa sve do otkrivanja podataka o ispitanicima, praćen je ukupno 25651 (58,2%) ispitanik (13031 u grupi koja je primala vakcinu Comirnaty i 12620 u placebo grupi) uzrasta 16 godina i starijih tokom ≥ 4 meseca nakon primene druge doze. To uključuje ukupno 15111 ispitanika (7704 u grupi koja je primala vakcinu Comirnaty i 7407 u placebo grupi) uzrasta od 16 do 55 godina i ukupno 10540 (5327 u grupi koja je primala vakcinu Comirnaty i 5213 u placebo grupi) uzrasta 56 godina i starijih.

Najčešće neželjene reakcije kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih koji su primili dve doze bile su bol na mestu primene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), jeza (> 30%), artralgijska (> 20%), pireksija i oticanje na mestu primene injekcije (> 10%), bile su obično blagog do umerenog intenziteta i prolazile su u roku od nekoliko dana nakon vakcinacije. Nešto manja učestalost reaktogenih događaja bila je povezana sa starijom životnom dobi.

Bezbednosni profil kod 545 ispitanika uzrasta 16 godina i starijih koji su primali vakcinu Comirnaty, a koji su na početku ispitivanja imali pozitivan serološki nalaz na SARS-CoV-2, bio je sličan bezbednosnom profilu kod opšte populacije.

Adolescenti uzrasta od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja bezbednosti u Studiji 2, 2260 adolescenata (1131 u grupi koja je primala vakcinu Comirnaty i 1129 u placebo grupi) bilo je uzrasta od 12 do 15 godina. Od toga je 1559 adolescenata (786 u grupi koja je primala vakcinu Comirnaty i 773 u placebo grupi) praćeno ≥ 4 meseca nakon primene druge doze vakcine Comirnaty. Procena bezbednosti u okviru Studije 2 je u toku.

Ukupni bezbednosni profil vakcine Comirnaty kod adolescenata uzrasta od 12 do 15 godina bio je sličan bezbednosnom profilu koji je zabeležen kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih. Najčešće neželjene reakcije kod adolescenata uzrasta od 12 do 15 godina koji su primili dve doze bile su bol na mestu primene injekcije ($> 90\%$), umor i glavobolja ($> 70\%$), mialgija i jeza ($> 40\%$), artralgiya i pireksija ($> 20\%$).

Ispitanici uzrasta 12 godina i stariji – nakon buster doze

Podaci o bezbednosti buster doze vakcine Comirnaty kod ispitanika uzrasta 12 godina i starijih izvedeni su na osnovu bezbednosnih podataka dobijenih u studijama primene buster doze vakcine Comirnaty kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih.

Podgrupa od 306 odraslih ispitanika uzrasta od 18 do 55 godina iz faze 2/3 Studije 2, kod koje je kompletirana prvobitna serija vakcinacije od dve doze vakcine Comirnaty, primila je buster dozu vakcine Comirnaty oko 6 meseci (raspon od 4,8 do 8,0 meseci) nakon primene druge doze.

Ukupni bezbednosni profil za buster dozu bio je sličan bezbednosnom profilu nakon primene dve doze. Najčešće neželjene reakcije kod ispitanika uzrasta od 18 do 55 godina bile su bol na mestu primene injekcije ($> 80\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 40\%$), mialgija ($> 30\%$), jeza i artralgiya ($> 20\%$).

U Studiji 4, placebo kontrolisanoj studiji primene buster doze, ispitanici uzrasta 16 godina i stariji koji su preuzeti iz Studije 2 primili su buster dozu vakcine Comirnaty (5081 ispitanik) ili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 meseci nakon primene druge doze vakcine Comirnaty. Ukupno, za ispitanike koji su primili buster dozu, medijana vremena praćenja je iznosila 2,5 meseca nakon primene buster doze, zaključno sa 5. oktobrom 2021. Nisu identifikovane nove neželjene reakcije na vakcinu Comirnaty.

Ispitanici uzrasta 12 godina i stariji – nakon sledeće buster doze

Podaci o bezbednosti buster doze vakcine Comirnaty kod ispitanika uzrasta 12 godina i starijih izvedeni su na osnovu bezbednosnih podataka dobijenih u studijama primene buster doze vakcine Comirnaty kod ispitanika uzrasta 18 godina i starijih.

Podgrupa od 325 odraslih ispitanika uzrasta od 18 do ≤ 55 godina, kod koje je kompletirana serija vakcinacije od tri doze vakcine Comirnaty, primila je buster (četvrtu) dozu vakcine Comirnaty 90 do 180 dana nakon primene treće doze. Za ispitanike koji su primili buster (četvrtu) dozu, medijana vremena praćenja je iznosila 1,4 meseca, zaključno sa 11. martom 2022. Najčešće neželjene reakcije kod ovih ispitanika bile su bol na mestu primene injekcije ($> 70\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 40\%$), mialgija i jeza ($> 20\%$) i artralgiya ($> 10\%$).

U podgrupi ispitanika iz Studije 4 (faza 3), 305 odraslih uzrasta 55 godina i starijih koji su primili 3 doze vakcine Comirnaty, primili su buster (četvrtu dozu) vakcine Comirnaty 5 do 12 meseci nakon treće doze. Za ispitanike koji su primili buster (četvrtu) dozu vakcine Comirnaty, medijana vremena praćenja iznosila je najmanje 1,7 meseci zaključno sa 16. majem 2022. Ukupni bezbednosni profil kod primene buster (četvrte) doze vakcine Comirnaty bio je sličan bezbednosnom profilu koji je zabeležen nakon primene buster (treće) doze vakcine Comirnaty. Najčešće neželjene reakcije kod ispitanika starijih od 55 godina bile su bol na mestu primene injekcije ($> 60\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 20\%$), mialgija i jeza ($> 10\%$).

Buster doza nakon primarne vakcinacije drugom odobrenom vakcinom protiv COVID-19

U 5 nezavisnih studija primene buster doze vakcine Comirnaty kod ispitanika koji su završili primarnu vakcinaciju drugom odobrenom vakcinom protiv COVID-19 (heterologna buster doza), nisu identifikovana nova bezbednosna pitanja (videti odeljak 5.1).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija iz kliničkih studija i iz iskustva nakon stavljanja vakcine u promet kod osoba uzrasta 12 godina i starijih

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih studija prikazane su u nastavku prema sledećim kategorijama učestalosti:

veoma često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),

veoma retko ($< 1/10000$),

nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja vakcine Comirnaty i iz iskustva nakon njenog stavljanja u promet kod osoba uzrasta 12 godina i starijih

Klasa sistema organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			limfadenopatija ^a			
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b)			anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane			smanjen apetit			
Psihijatrijski poremećaji			nesanica			
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja		letargija	akutna periferna paraliza lica ^c		parestezija ^d ; hipoestezija ^d
Kardiološki poremećaji					miokarditis ^d ; perikarditis ^d	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja ^d	mučnina; povraćanje ^d				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			hiperhidroza; noćno znojenje			multiformni eritem ^d

Klasa sistema organa	Veoma često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100)	Retko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Veoma retko (< 1/10000)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija; mialgija		bol u ekstremitetima ^c			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki						obilno menstrualno krvarenje ^h
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	bol na mestu primene injekcije; umor; jeza; pireksija ^f ; oticanje na mestu primene injekcije	crvenilo na mestu primene injekcije	astenija; malaksalost; pruritus na mestu primene injekcije			jako oticanje ekstremiteta u koji je data vakcina ^d ; oticanje lica ^g

- Veća učestalost limfadenopatije (2,8% prema 0,4%) bila je opažena kod ispitanika koji su primili buster dozu u Studiji 4 u poređenju sa ispitanicima koji su primili dve doze.
- Kategorija učestalosti za urtikariju i angioedem bila je „retko”.
- Tokom perioda praćenja bezbednosti u kliničkom ispitivanju do 14. novembra 2020, akutna periferna paraliza (ili pareza) lica bila je prijavljena kod četiri ispitanika u grupi koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19. Javila se 37. dana nakon primene prve doze (ispitanik nije primio drugu dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon primene druge doze. U grupi koja je primala placebo nije bilo prijavljenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) lica.
- Neželjena reakcija utvrđena nakon stavljanja vakcine u promet.
- Odnosi se na ruku u koju je data vakcina.
- Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon primene druge doze u poređenju sa primenom prve doze.
- Nakon stavljanja vakcine u promet prijavljeno je oticanje lica kod vakcinisanih osoba koje su ranije koristile korektivne dermatološke injekcije (tzv. filere).
- Najveći broj slučajeva nije bio ozbiljan i bio je prolaznog karaktera.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od razvoja miokarditisa nakon primene vakcine Comirnaty najveći je kod mlađih muškaraca (videti odeljak 4.4).

U dve velike evropske farmakoepidemiološke studije procenjen je povećan rizik kod mlađih muškaraca nakon primene druge doze vakcine Comirnaty. U jednoj studiji je pokazano da se u periodu od 7 dana nakon primene druge doze javlja oko 0,265 (95% CI 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa kod muškaraca uzrasta 12-29 godina na 10000 u poređenju sa osobama koje nisu bile izložene vakcini. U drugoj studiji, u periodu od 28 dana nakon primene druge doze, zabeleženo je 0,56 [95% CI 0,37 – 0,74] dodatnih slučajeva miokarditisa kod muškaraca uzrasta 16-24 godine na 10000 u poređenju sa osobama koje nisu bile izložene vakcini.

Postoje ograničeni podaci koji ukazuju na to da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon primene vakcine Comirnaty kod dece uzrasta od 5 do 11 godina manji u odnosu na uzrast od 12 do 17 godina.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije putem nacionalnog sistema nadzora nad neželjenim događajima nakon imunizacije, odnosno putem nacionalnog sistema prijavljivanja neželjenih reakcija: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), internet stranica: www.alims.gov.rs, te navedu broj serije (*batch/Lot*) primenjene vakcine, ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju dostupni su kod 52 ispitanika uključena u klinička ispitivanja koji su usled greške prilikom razblaživanja primili 58 mikrograma vakcine Comirnaty. Kod ovih ispitanika nije prijavljeno povećanje reaktogenosti niti ispoljavanja neželjenih reakcija.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualna primena simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vakcine, ostale virusne vakcine

ATC šifra: J07BX03

Mehanizam dejstva

Vakcina Comirnaty je formulisana tako da sadrži informacionu RNK sa modifikovanim nukleozidom u lipidnim nanočesticama, što omogućava dopremanje nereplikujuće RNK do ćelija domaćina i davanje signala za prolaznu ekspresiju SARS-CoV-2 S antigena. Informaciona RNK kodira kompletni lanac membranskog S antigena, sa dve tačkaste mutacije na centralnom heliksu. Mutacija te dve aminokiseline u prolin dovodi do stabilizacije S proteina u antigenski željenu prefuzijsku konformaciju. Vakcina dovodi kako do stvaranja neutrališućih antitela tako i do ćelijskog imunskog odgovora na S antigen (šiljak; engl. *spike*), što može doprineti zaštiti od COVID-19.

Efikasnost

Studija 2 je multicentrična, multinacionalna, randomizovana, placebo kontrolisana, slepa za posmatrača studija faze 1/2/3 u kojoj je određivana doza, vršena selekcija kandidata za vakcinu i ispitivana efikasnost kod osoba uzrasta 12 godina i starijih. Randomizacija je vršena stratifikovanjem prema uzrastu: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina ili 56 godina i stariji, sa najmanje 40% ispitanika u grupi \geq 56 godina. U studiju nisu uključeni imunokompromitovani ispitanici, kao ni oni sa prethodno klinički ili mikrobiološki potvrđenom dijagnozom COVID-19. Uključeni su ispitanici sa postojećom stabilnom bolešću, koja se definiše kao bolest koja ne zahteva značajne izmene u terapiji niti hospitalizaciju usled pogoršanja bolesti tokom 6 nedelja pre započinjanja studije, kao i ispitanici sa poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Efikasnost kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih – nakon 2 doze

U delu Studije 2 koji obuhvata fazu 2/3, prema podacima prikupljenim do 14. novembra 2020, oko 44000 ispitanika randomizovano je u jednake grupe da primi 2 doze ili iRNK vakcine protiv COVID-

19 ili placebo. U analizu efikasnosti bili su uključeni ispitanici koji su primili drugu dozu vakcine u roku od 19 do 42 dana nakon prve doze. Većina ovih ispitanika (93,1%) primila je drugu dozu od 19 do 23 dana nakon prve doze. Planirano vreme praćenja ispitanika je do 24 meseca nakon primene druge doze u cilju procene bezbednosti i efikasnosti protiv COVID-19. U kliničkoj studiji od ispitanika je zahtevano da se obezbedi minimalni interval od 14 dana pre i posle primene vakcine protiv sezonskog gripa, kako bi mogli da prime ili placebo ili iRNK vakcinu protiv COVID-19. U kliničkoj studiji od ispitanika je zahtevano da se obezbedi minimalni interval od 60 dana pre i posle primene lekova dobijenih iz krvi/plazme ili imunoglobulina u periodu do završetka studije, kako bi mogli da prime ili placebo ili iRNK vakcinu protiv COVID-19.

Populacija za analizu primarnog parametra praćenja efikasnosti obuhvatila je 36621 ispitanika uzrasta 12 godina i starijih (18242 u grupi koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19 i 18379 u placebo grupi) kod kojih nije bilo dokaza o razvoju infekcije virusom SARS-CoV-2 u periodu do 7 dana nakon druge doze. Dodatno, 134 ispitanika bilo je uzrasta od 16 do 17 godina (66 u grupi koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19, a 68 u placebo grupi), kao i 1616 ispitanika starosti 75 i više godina (804 u grupi koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19 i 812 u placebo grupi).

U vreme primarne analize efikasnosti, ispitanici su praćeni na pojavu simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u grupi koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u placebo grupi.

Nisu uočene klinički značajne razlike u sveopštoj efikasnosti vakcine kod ispitanika sa rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19, uključujući one sa prisustvom 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teškog oblika bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase ≥ 30 kg/m², hronična bolest pluća, dijabetes melitus, hipertenzija).

Podaci o efikasnosti vakcine prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2: Efikasnost vakcine – prva pojava bolesti COVID-19 u periodu posle 7 dana nakon primene druge doze, prema uzrasnim podgrupama – ispitanici bez dokazane infekcije u periodu do 7 dana nakon primene druge doze – populacija u kojoj se mogla proceniti efikasnost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 u periodu posle 7 dana nakon primene druge doze kod ispitanika bez dokazane prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podgrupa	iRNK vakcina protiv COVID-19 N^a=18198 Slučajevi n1^b Vreme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a=18325 Slučajevi n1^b Vreme praćenja^c (n2^d)	Efikasnost vakcine % (95% CI)^e
Svi ispitanici	8 2,214 (17411)	162 2,222 (17511)	95,0 (90,0; 97,9)
od 16 do 64 godine	7 1,706 (13549)	143 1,710 (13618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi su definisani RT-PCR testom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) i prisustvom najmanje jednog simptoma koji ukazuje na COVID-19 [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od) povišena telesna temperatura, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje otežanog disanja, jeza, pojava ili pogoršanje bola u mišićima, pojava gubitka čula ukusa ili mirisa, zapaljenje ždrela, dijareja ili povraćanje.]

* Ispitanici koji nisu imali serološki ili virusološki dokazanu prethodnu infekciju (do 7 dana nakon primene poslednje doze) virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz na N-vezujuća antitela [iz seruma] na prvoj kontroli i negativan nalaz SARS-CoV-2 utvrđen korišćenjem testa amplifikacije nukleinskih kiselina (engl. *nucleic acid amplification test*, NAAT) [iz nazalnog brisa] na prvoj i drugoj kontroli) i negativan NAAT (iz nazalnog brisa) na bilo kojoj nezakazanoj kontroli do 7 dana nakon primene druge doze, bili su uključeni u analizu.

- N = broj ispitanika u navedenoj grupi.
- n1 = broj ispitanika koji zadovoljavaju definiciju parametra praćenja.
- Ukupno vreme praćenja u 1000 osoba-godina za navedeni parametar praćenja kod svih ispitanika u okviru svake rizične grupe za taj parametar. Vremenski period u kome su sakupljani slučajevi COVID-19 je od 7 dana nakon druge doze do kraja perioda praćenja.
- n2 = broj ispitanika sa rizikom za navedeni parametar praćenja.
- Dvostrani interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) za efikasnost vakcine izveden je na osnovu *Clopper-Pearson* metode podešene za vreme praćenja. CI nije podešen za višestruka ponavljanja.

Efikasnost iRNK vakcine u prevenciji prve pojave bolesti COVID-19 posle 7 dana nakon primene druge doze u odnosu na placebo iznosila je 94,6% (95% interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih sa dokazanom prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili bez nje.

Dodatno, analizom podgrupa kod primarnog parametra praćenja efikasnosti pokazano je da su procenjeni pokazatelji efikasnosti slični u okviru grupa definisanih prema polu i etničkoj pripadnosti, kao i kod ispitanika sa medicinskim komorbiditetima povezanim sa visokim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

Analiza podataka o efikasnosti ažurirana je tako da uključi dodatno potvrđene slučajeve COVID-19 prikupljene tokom slepog, placebo kontrolisanog perioda praćenja, koji su se javili u periodu do 6 meseci nakon primene druge doze u populaciji u kojoj je praćena efikasnost.

Ažurirani podaci o efikasnosti vakcine prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3: Efikasnost vakcine – prva pojava bolesti COVID-19 u periodu posle 7 dana nakon primene druge doze, prema uzrasnim podgrupama – ispitanici bez dokazane infekcije virusom SARS-CoV-2* u periodu do 7 dana nakon primene druge doze – populacija u kojoj se mogla proceniti efikasnost (7 dana) tokom placebo kontrolisanog perioda praćenja

Podgrupa	iRNK vakcina protiv COVID-19 N^a=20998 Slučajevi n1^b Vreme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a=21096 Slučajevi n1^b Vreme praćenja^c (n2^d)	Efikasnost vakcine % (95% CI)^e
Svi ispitanici ^f	77 6,247 (20712)	850 6,003 (20713)	91,3 (89,0; 93,2)
od 16 do 64 godine	70 4,859 (15519)	710 4,654 (15515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi su definisani RT-PCR testom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) i prisustvom najmanje jednog simptoma koji ukazuje na COVID-19 (simptomi uključuju: povišenu telesnu temperaturu, pojavu ili pogoršanje kašlja, pojavu ili pogoršanje otežanog disanja, jezu, pojavu ili pogoršanje bola u mišićima, pojavu gubitka čula ukusa ili mirisa, zapaljenje ždrela, dijareju, povraćanje).

* Ispitanici koji nisu imali dokazanu prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz na N-vezujuća antitela [iz seruma] na prvoj kontroli i negativan NAAT nalaz [iz nazalnog brisa] na prvoj i drugoj kontroli) i negativan NAAT (iz nazalnog brisa) na bilo kojoj nezakazanoj kontroli do 7 dana nakon primene druge doze, bili su uključeni u analizu.

- N = broj ispitanika u navedenoj grupi.
- n1 = broj ispitanika koji zadovoljavaju definiciju parametra praćenja.
- Ukupno vreme praćenja u 1000 osoba-godina za navedeni parametar praćenja kod svih ispitanika u okviru svake rizične grupe za taj parametar. Vremenski period u kome su sakupljeni slučajevi COVID-19 je od 7 dana nakon druge doze do kraja perioda praćenja.
- n2 = broj ispitanika sa rizikom za navedeni parametar praćenja.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za efikasnost vakcine izveden je na osnovu *Clopper-Pearson* metode podešene za vreme praćenja.
- Uključuje slučajeve potvrđene kod ispitanika uzrasta od 12 do 15 godina: 0 u grupi koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19; 16 u placebo grupi.

U ažuriranoj analizi efikasnosti, efikasnost iRNK vakcine u prevenciji prve pojave bolesti COVID-19, 7 dana nakon primene druge doze u odnosu na placebo iznosila je 91,1% (95% interval pouzdanosti od 88,8% do 93,0%) kod ispitanika sa dokazanom prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili bez nje, kod kojih se mogla proceniti efikasnost.

Dodatno, ažuriranom analizom efikasnosti prema podgrupama pokazano je da su procenjeni pokazatelji efikasnosti slični u okviru grupa definisanih prema polu, etničkoj i geografskoj pripadnosti, kao i kod ispitanika sa medicinskim komorbiditetima i gojaznošću, koji su povezani sa visokim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

Efikasnost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirana analiza sekundarnih parametara praćenja efikasnosti ukazuje na korist primene iRNK vakcine protiv COVID-19 u prevenciji teškog oblika bolesti COVID-19.

Zaključno sa 13. martom 2021, efikasnost vakcine protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo kod ispitanika sa dokazanom prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili bez nje (Tabela 4), s obzirom na to da je broj slučajeva COVID-19 kod ispitanika bez dokazane prethodne infekcije bio isti u grupi ispitanika sa dokazanom prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili bez nje koja je primala iRNK vakcinu protiv COVID-19 i u placebo grupi.

Tabela 4: Efikasnost vakcine – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 kod ispitanika sa dokazanom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili bez nje prema Američkoj upravi za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*)* nakon primene prve doze ili posle 7 dana nakon primene druge doze tokom placebo kontrolisanog praćenja

	iRNK vakcina protiv COVID-19 Slučajevi n1 ^a Vreme praćenja (n2 ^b)	Placebo Slučajevi n1 ^a Vreme praćenja (n2 ^b)	Efikasnost vakcine % (95% CI) ^c
nakon prve doze ^d	1 8,439 ^e (22505)	30 8,288 ^e (22435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon druge doze ^f	1 6,522 ^g (21649)	21 6,404 ^g (21730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi su definisani RT-PCR testom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) i prisustvom najmanje jednog simptoma koji ukazuje na COVID-19 (simptomi uključuju: povišenu

telesnu temperaturu, pojavu ili pogoršanje kašlja, pojavu ili pogoršanje otežanog disanja, jezu, pojavu ili pogoršanje bola u mišićima, pojavu gubitka čula ukusa ili mirisa, zapaljenje ždrele, dijareju, povraćanje).

* Prema FDA, težak oblik bolesti COVID-19 se definiše kao potvrđeni COVID-19 i prisustvo najmanje jednog od sledećeg:

- Prisustvo kliničkih znakova koji ukazuju na teško sistemsko oboljenje u mirovanju (respiratorna frekvencija ≥ 30 udaha u minutu, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minutu, saturacija kiseonikom $\leq 93\%$ u sobnim uslovima na nultoj nadmorskoj visini ili odnos parcijalnog pritiska arterijskog kiseonika i frakcije udahnutog kiseonika < 300 mm Hg);
 - Respiratorna insuficijencija [definiše se kao stanje kada je neophodna kiseonična potpora, neinvazivna ventilacija, mehanička ventilacija ili oksigenacija pomoću ekstrakorporalnih membrana, (engl. *extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*)];
 - Dokazano stanje šoka (sistolni krvni pritisak < 90 mm Hg, dijastolni krvni pritisak < 60 mm Hg ili potreba za primenom vazopresora);
 - Značajni akutni poremećaj funkcije bubrega, jetre ili neurološkog sistema;
 - Prijem u jedinicu intenzivne nege;
 - Smrt.
- a. n_1 = broj ispitanika koji zadovoljavaju definiciju parametra praćenja.
 - b. n_2 = broj ispitanika koji su pod rizikom za razvoj parametra praćenja.
 - c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za efikasnost vakcine izveden je na osnovu *Clopper-Pearson* metode podešene za vreme praćenja.
 - d. Efikasnost procenjena na osnovu ukupne dostupne populacije za procenu efikasnosti nakon prve doze (modifikovana populacija predviđena za lečenje, engl. *intention-to-treat*), koja je uključivala sve randomizovane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu tokom studijske intervencije.
 - e. Ukupno vreme praćenja u 1000 osoba-godina za navedeni parametar praćenja kod svih ispitanika u okviru svake rizične grupe za taj parametar. Vremenski period u kome su sakupljani slučajevi COVID-19 je od dana primene prve doze do kraja perioda praćenja.
 - f. Efikasnost procenjena na osnovu populacije kod koje se mogla proceniti efikasnost (7 dana), koja je uključivala sve pogodne randomizovane ispitanike koji su primili predviđenu dozu/sve doze tokom studijske intervencije u skladu sa prethodno definisanim periodom, i kod kojih, prema proceni kliničara nije bilo drugih značajnih odstupanja od protokola.
 - g. Ukupno vreme praćenja u 1000 osoba-godina za navedeni parametar praćenja kod svih ispitanika u okviru svake rizične grupe za taj parametar. Vremenski period u kome su sakupljani slučajevi COVID-19 je od 7 dana nakon druge doze do kraja perioda praćenja.

Efikasnost i imunogenost kod adolescenata uzrasta od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U inicijalnoj analizi Studije 2 kod adolescenata uzrasta od 12 do 15 godina (sa medijanom praćenja od > 2 meseca nakon druge doze) bez dokazane prethodne infekcije, kod 1005 ispitanika koji su primili vakcinu nije bilo zabeleženih slučajeva, dok je kod 978 ispitanika koji su primili placebo zabeleženo 16 slučajeva. Procenjena efikasnost iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Kod ispitanika sa dokazanom prethodnom infekcijom ili bez nje, bilo je 0 zabeleženih slučajeva kod 1119 ispitanika koji su primili vakcinu i 18 slučajeva kod 1110 ispitanika koji su primili placebo. Ovo takođe ukazuje na to da je procenjena efikasnost 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Analiza podataka o efikasnosti ažurirana je tako da uključi dodatno potvrđene slučajeve COVID-19 prikupljene tokom slepog, placebo kontrolisanog perioda praćenja, koji su se javili u periodu do 6 meseci nakon primene druge doze u populaciji u kojoj je praćena efikasnost.

U ažuriranoj analizi efikasnosti u Studiji 2 kod adolescenata uzrasta od 12 do 15 godina bez dokazane prethodne infekcije, kod 1057 ispitanika koji su primili vakcinu nije bilo zabeleženih slučajeva, dok je kod 1030 ispitanika koji su primili placebo zabeleženo 28 slučajeva. Procenjena efikasnost iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0). Kod ispitanika sa dokazanom prethodnom infekcijom ili bez nje, bilo je 0 zabeleženih slučajeva kod 1119 ispitanika koji su primili vakcinu i 30 slučajeva kod 1109 ispitanika koji su primili placebo. Ovo takođe ukazuje na to da je procenjena efikasnost 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U Studiji 2 sprovedena je analiza titara neutrališućih antitela na SARS-CoV-2 mesec dana nakon primene druge doze kod podgrupe ispitanika selektovanih metodom slučajnog izbora, a koji nisu imali serološki ili virusološki dokazanu prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 u periodu do jednog meseca nakon primene druge doze, poređenjem odgovora dobijenog kod adolescenata uzrasta od 12 do 15 godina (n = 190) u odnosu na ispitanike uzrasta od 16 do 25 godina (n = 170).

Odnos geometrijske sredine titara u uzrasnoj grupi od 12 do 15 godina u odnosu na uzrasnu grupu od 16 do 25 godina iznosio je 1,76 (za dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10). To znači da je 1,5 put zadovoljen kriterijum neinferiornosti, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti za odnos geometrijskih sredina iznosila > 0,67.

Imunogenost kod ispitanika uzrasta 18 godina i starijih – nakon buster doze

Efektivnost buster doze vakcine Comirnaty zasniva se na proceni 50%-nih titara neutrališućih antitela (NT50) protiv SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) u Studiji 2. U ovoj studiji buster doza je primenjena 5 do 8 meseci (medijana 7 meseci) nakon primene druge doze. U Studiji 2, analiza NT50 mesec dana nakon primene buster doze u odnosu na NT50 mesec dana nakon završene primarne serije vakcinacije kod osoba uzrasta od 18 do 55 godina koji nisu imali serološki ili virusološki dokazanu prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 u periodu do jednog meseca nakon primene buster doze, pokazala je neinferiornost kako u pogledu odnosa geometrijske sredine (GMR), tako i u pogledu razlike u stepenu serološkog odgovora. Serološki odgovor ispitanika definiše se kao postizanje \geq četverostrukog povećanja NT50 u odnosu na početne vrednosti (pre primarne serije vakcinacije). Ove analize su sumarno prikazane u Tabeli 5.

Tabela 5: Test neutralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titar)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – uporedni prikaz geometrijske sredine titara (GMT) i stepena serološkog odgovora mesec dana nakon primene buster doze u odnosu na mesec dana nakon primarne serije – ispitanici od 18 do 55 godina bez dokazane infekcije do mesec dana nakon primene buster doze* – populacija kod koje se mogla proceniti imunogenost nakon primene buster doze[±]

	N	mesec dana nakon buster doze (95% CI)	mesec dana nakon primarne serije (95% CI)	mesec dana nakon buster doze/- mesec dana nakon primarne serije (97,5% CI)	zadovoljen kriterijum neinferiornosti (Y/N)
Geometrijska sredina 50%-nih titara neutrališućih antitela (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	Y ^d
Stepen serološkog odgovora (%) za 50%-ne titre neutrališućih antitela[†]	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)	Y ⁱ

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); GMR = odnos geometrijskih sredina (engl. *geometric mean ratio*); GMT = geometrijska sredina titara (engl. *geometric mean titer*); LLOQ = donji limit kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*); N-vezujući = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vezujući; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina (engl. *nucleic acid amplification test*); NT50 = 50%-tni neutrališući titar; SARS-CoV-2 = teški akutni respiratorni sindrom izazvan korona 2 virusom (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*); Y/N = da/ne (engl. *yes/no*).

-
- † Za određivanje SARS-CoV-2 NT50 korišćen je test mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. Ovaj test koristi fluorescentno obeleženi virus čitač dobijen iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa se očitava na jednoslojnim Vero ćelijama. Uzorak NT50 se definiše kao recipročna vrednost razblaženja seruma pri kome se postiže 50%-tna neutralizacija virusa.
- * Ispitanici koji nisu imali serološki ili virusološki dokazanu prethodnu infekciju (do jednog meseca nakon primene buster doze vakcine Comirnaty) virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz na N-vezujuća antitela [iz seruma] i negativan nalaz SARS-CoV-2 utvrđen NAAT testom (iz nazalnog brisa) na bilo kojoj nezakazanoj kontroli do mesec dana nakon primene buster doze, bili su uključeni u analizu.
- ± Svi pogodni ispitanici koji su primili dve doze vakcine Comirnaty prema inicijalnoj randomizaciji, sa drugom dozom primenjenom u predefinisanoj periodu (unutar 19 do 42 dana nakon prve doze), primili su buster dozu vakcine Comirnaty, imali su najmanje jedan validan i konačan rezultat imunogenosti nakon primenjene buster doze utvrđen analizom iz krvi u odgovarajućem periodu (unutar 28 do 42 dana nakon buster doze), a prema proceni kliničara nisu imali drugih značajnih odstupanja od protokola.
- n = Broj ispitanika sa validnim i konačnim rezultatom za navedeni test u obe vremenske tačke uzimanja uzorka u okviru definisanog perioda.
 - Geometrijske sredine titara (GMT) i dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) izračunavaju se podizanjem na eksponent srednje vrednosti logaritama titara i odgovarajućeg CI (na osnovu Studentove t raspodele). Rezultati testa ispod donjeg limita kvantifikacije definisani su kao $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - Odnosi geometrijskih sredina (GMR) i dvostrani 97,5%-tni interval pouzdanosti (CI) izračunavaju se podizanjem na eksponent srednje vrednosti razlike logaritama testa i odgovarajućeg CI (na osnovu Studentove t raspodele).
 - Neinferiornost se deklarise kada je donja granica dvostranog 97,5%-tnog intervala pouzdanosti za GMR $> 0,67$ i kada je procenjena vrednost GMR $\geq 0,80$.
 - n = Broj ispitanika sa validnim i konačnim rezultatom za navedeni test na početku, mesec dana nakon primene druge doze i mesec dana nakon primene buster doze u okviru definisanog perioda. Ove vrednosti predstavljaju imenilac u izračunavanju procenata.
 - Broj ispitanika koji su imali serološki odgovor na navedenom testu na primenjenu dozu/trenutak uzimanja uzorka. Egzaktna vrednost dvostranog CI na osnovu *Clopper-Pearson* metode.
 - Razlika u proporcijama, izražena u procentima (mesec dana nakon primene buster doze – mesec dana nakon primene druge doze).
 - Wald*-ov dvostrani interval pouzdanosti podešen za razliku u proporcijama, izražen u procentima.
 - Neinferiornost se deklarise kada je donja granica dvostranog 97,5%-tnog intervala pouzdanosti za razliku u procentima $> -10\%$.

Relativna efikasnost kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih – nakon buster doze

U *interim* analizi efikasnosti u Studiji 4, placebo kontrolisanoj studiji primene buster doze koja je obuhvatala oko 10000 ispitanika uzrasta 16 godina i starijih koji su preuzeti iz Studije 2, procenjivani su slučajevi COVID-19 koji su se javili tokom najmanje 7 dana nakon primene buster doze, prikupljeni zaključno sa 5. oktobrom 2021, što predstavlja medijanu praćenja od 2,5 meseci posle primene buster doze. Buster doza je primenjena 5 do 13 meseci (medijana 11 meseci) nakon primene druge doze. Procenjena je efikasnost buster doze posle primene primarne serije vakcine Comirnaty u odnosu na placebo buster grupu koja je primila samo primarnu seriju.

Podaci o relativnoj efikasnosti vakcine kod ispitanika uzrasta 16 godina i starijih bez dokazane prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u Tabeli 6. Relativna efikasnost vakcine kod ispitanika sa dokazanom prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili bez nje iznosila je 94,6% (95% interval pouzdanosti od 88,5% do 97,9%) i bila je slična kao kod ispitanika bez dokazane prethodne infekcije. Broj primarnih slučajeva COVID-19 zabeleženih posle 7 dana nakon primene buster doze iznosio je 7 primarnih slučajeva u Comirnaty grupi i 124 primarna slučaja u placebo grupi.

Tabela 6: Efikasnost vakcine – prva pojava bolesti COVID-19 u periodu posle 7 dana nakon primene buster doze – ispitanici uzrasta 16 godina i stariji bez dokazane infekcije – populacija u kojoj se mogla proceniti efikasnost

Prva pojava bolesti COVID-19 u periodu posle isteka 7 dana nakon primene buster doze kod ispitanika bez dokazane prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*

	Comirnaty N^a=4695 Slučajevi n¹^b Vreme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a=4671 Slučajevi n¹^b Vreme praćenja^c (n²^d)	Relativna efikasnost vakcine^e % (95% CI^f)
Prva pojava bolesti COVID-19 u periodu posle 7 dana nakon primene buster doze	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi su definisani RT-PCR testom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) i prisustvom najmanje jednog simptoma koji ukazuje na COVID-19 [simptomi uključuju: povišenu telesnu temperaturu, pojavu ili pogoršanje kašlja, pojavu ili pogoršanje otežanog disanja, jezu, pojavu ili pogoršanje bola u mišićima, pojavu gubitka čula ukusa ili mirisa, zapaljenje ždrela, dijareju; povraćanje.]

* Ispitanici koji nisu imali serološki ili virusološki dokazanu prethodnu infekciju (do 7 dana nakon primene buster doze) virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz na N-vezujuća antitela [iz seruma] na prvoj kontroli i negativan nalaz SARS-CoV-2 utvrđen korišćenjem NAAT testa [iz nazalnog brisa] na prvoj kontroli i negativan NAAT [iz nazalnog brisa] na bilo kojoj nezakazanoj kontroli do 7 dana nakon primene buster doze) bili su uključeni u analizu.

- N = broj ispitanika u navedenoj grupi.
- n¹ = broj ispitanika koji zadovoljavaju definiciju parametra praćenja.
- Ukupno vreme praćenja u 1000 osoba-godina za navedeni parametar praćenja kod svih ispitanika u okviru svake rizične grupe za taj parametar. Vremenski period u kome su sakupljani slučajevi COVID-19 je od 7 dana nakon buster doze do kraja perioda praćenja.
- n² = broj ispitanika sa rizikom za navedeni parametar praćenja.
- Relativna efikasnost vakcine Comirnaty u grupi koja je primila buster dozu u odnosu na placebo grupu (koja nije primila buster dozu).
- Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za efikasnost vakcine izveden je na osnovu *Clopper-Pearson* metode podešene za vreme praćenja.

Imunogenost buster doze nakon primarne vakcinacije drugom odobrenom vakcinom protiv COVID-19

Podaci o efektivnosti buster doze vakcine Comirnaty (30 mikrograma) kod osoba koje su završile primarnu vakcinaciju drugom odobrenom vakcinom protiv COVID-19 (heterologna buster doza) izvedeni su na osnovu podataka o imunogenosti dobijenih u nezavisnoj, otvorenoj studiji faze 1/2 (NCT04889209) sprovedenoj od strane nacionalnih instituta za zdravlje u Sjedinjenim Američkim Državama. U ovoj studiji, odrasli (uzrasta od 19 do 80 godina) koji su završili primarnu vakcinaciju serijom od 2 doze vakcine proizvođača Moderna 100 mikrograma (N = 51, srednji uzrast 54±17), pojedinačnom dozom vakcine proizvođača Janssen (N = 53, srednji uzrast 48±14) ili serijom od 2 doze vakcine Comirnaty 30 mikrograma (N = 50, srednji uzrast 50±18) najmanje 12 nedelja pre uključanja u studiju i kod kojih u istoriji nije bilo prijavljene infekcije virusom SARS-CoV-2, primili su buster dozu vakcine Comirnaty (30 mikrograma). Buster doza vakcine Comirnaty indukovala je povećanje GMR titara neutrališućih antitela 36 puta kod primarne doze Janssen vakcine, 12 puta kod primarne doze Moderna vakcine i 20 puta kod primarne doze Comirnaty vakcine.

Primena heterologne buster doze vakcine Comirnaty takođe je procenjivana u CoV-BOOST studiji (EudraCT 2021-002175-19), multicentričnom, randomizovanom, kontrolisanom ispitivanju faze 2 vakcinacije trećom buster dozom protiv COVID-19, u kome je 107 odraslih ispitanika (medijana uzrasta 71 godina, interkvartilni raspon od 54 do 77 godina) randomizovano najmanje 70 dana nakon primene druge doze vakcine protiv COVID-19 proizvođača AstraZeneca. Nakon primene heterologne buster doze vakcine Comirnaty (n = 95) posle primarne serije vakcine protiv COVID-19 proizvođača AstraZeneca, došlo je do povećanja GMR 50%-nih titara neutrališućih antitela na pseudovirus (divlji tip) od 21,6 puta.

Imunogenost kod ispitanika uzrasta > 55 godina – nakon buster (četvrte) doze vakcine Comirnaty (30 mikrograma)

U *interim* analizi kod podgrupe ispitanika u Studiji 4 (podstudija E), 305 ispitanika starijih od 55 godina koji su završili seriju od 3 doze vakcine Comirnaty, primili su Comirnaty (30 mikrograma) kao buster (četvrtu) dozu 5 do 12 meseci nakon primene treće doze. Podaci o podgrupi za procenu imunogenosti prikazani su u Tabeli 7.

Imunogenost kod ispitanika uzrasta od 18 do ≤ 55 godina – nakon buster (četvrte) doze vakcine Comirnaty (30 mikrograma)

U podstudiji D [podgrupa iz Studije 2 (faza 3) i Studije 4 (faza 3)], 325 ispitanika uzrasta od 18 do ≤ 55 godina koji su završili seriju od 3 doze vakcine Comirnaty, primili su Comirnaty (30 mikrograma) kao buster (četvrtu) dozu 90 do 180 dana nakon primene treće doze. Podaci o podgrupi za procenu imunogenosti prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti kod ispitanika iz C4591031 podstudije D (kohorta 2, kompletna proširena grupa) i podstudije E (proširena kohorta, podgrupa za procenu imunogenosti) koji su primili Comirnaty (30 mikrograma) kao buster (četvrtu) dozu - ispitanici bez dokazane infekcije do mesec dana nakon primene buster doze – populacija kod koje se mogla proceniti imunogenost

	Doza/ Vreme uzimanja uzorka ^a	Podstudija D (18 do < 55 godina) Comirnaty 30 mikrograma		Podstudija E (> 55 godina) Comirnaty 30 mikrograma	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Test neutralizacije SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 soja - NT50 (titar)	1/Pre vakc.	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 Mesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Test neutralizacije SARS-CoV-2 – referentnog soja - NT50 (titar)	1/Pre vakc.	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 Mesec	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Stepen serološkog odgovora mesec dana nakon četvrte doze		N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)
Test neutralizacije SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 soja - NT50 (titar)	1/1 Mesec	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Test neutralizacije SARS-CoV-2 – referentnog soja - NT50 (titar)	1/1 Mesec	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); GMFR = broj puta koliko je povećana geometrijska sredina titara (engl. *geometric mean fold rise*); GMT = geometrijska sredina titara (engl. *geometric mean titer*); LLOQ = donji limit kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*); N-vezujući = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vezujući; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina (engl. *nucleic acid amplification test*); NT50 = 50%-tni neutrališući titar; SARS-CoV-2 = teški akutni respiratorni sindrom izazvan korona 2 virusom (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Napomena: Medijana vremena između treće i četvrte doze Comirnaty 30 mikrograma je 4,0 meseca u kohorti 2 u podstudiji D, odnosno 6,3 meseci u proširenoj kohorti u podstudiji E.

Napomena: Podstudija D kompletna proširena grupa = kohorta 2 isključujući predostrožnu (engl. *sentinel*) grupu; podgrupa za procenu imunogenosti u podstudiji E.

Podgrupa = uzorak od 230 ispitanika iz svake vakcinisane grupe, selektovan metodom slučajnog izbora iz proširene kohorte.

Napomena: Ispitanici koji nisu imali serološki ili virusološki dokazanu prethodnu infekciju (pre uzimanja uzorka krvi mesec dana nakon vakcinacije u studiji) virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz na N-vezujuća antitela [iz seruma] u trenutku vakcinacije u studiji i na kontroli mesec dana nakon vakcinacije, negativan nalaz utvrđen NAAT testom [iz nazalnog brisa] na kontroli u trenutku vakcinacije, na bilo kojoj nezakazanoj kontroli pre uzimanja uzorka krvi mesec dana nakon vakcinacije), i koji nisu imali COVID-19 u medicinskoj istoriji, bili su uključeni u analizu.

Napomena: Serološki odgovor definiše se kao postizanje \geq četverostrukog povećanja u odnosu na početne vrednosti (pre vakcinacije u studiji). Ukoliko su početne vrednosti ispod donjeg limita kvantifikacije (LLOQ), izmerena vrednost $\geq 4 \times$ LLOQ nakon vakcinacije smatra se serološkim odgovorom.

- a. Vreme uzimanja uzorka definisano prema protokolu.
- b. N = Broj ispitanika sa validnim i konačnim rezultatom za navedeni test u datoj vremenskoj tački uzimanja uzorka.
- c. N = Broj ispitanika sa validnim i konačnim rezultatom za navedeni test u obe vremenske tačke (pre vakcinacije i u vreme uzimanja uzorka).
- d. Geometrijske sredine titara (GMT) i dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) izračunavaju se podizanjem na eksponent srednje vrednosti logaritama titara i odgovarajućeg CI (na osnovu Studentove t raspodele). Rezultati testa ispod donjeg limita kvantifikacije definisani su kao $0,5 \times$ LLOQ.
- e. n = Broj ispitanika koji su imali serološki odgovor na navedenom testu u datoj vremenskoj tački uzimanja uzorka.
- f. Egzaktna vrednost dvostranog CI na osnovu *Clopper-Pearson* metode.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja primene vakcine Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji za prevenciju bolesti COVID-19 (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni kod ljudi.

Opšta toksičnost

Kod pacova kod kojih je intramuskularno primenjena vakcina Comirnaty (jednom nedeljno 3 kompletne doze koje se primenjuju kod ljudi, i koje rezultuju relativno većim koncentracijama kod pacova zbog razlika u telesnoj masi) uočeni su u izvesnoj meri edem i eritem na mestu primene injekcije, kao i povećanje broja belih krvnih zrnaca (uključujući bazofile i eozinofile), što je u skladu sa inflamatornim odgovorom, kao i vakuolizacija portalnih hepatocita bez dokaza o oštećenju jetre. Sva dejstva su bila reverzibilna.

Genotoksičnost/karcinogenost

Nisu sprovedene studije genotoksičnosti ni karcinogenosti. Ne očekuje se da komponente vakcine (lipidi i iRNK) imaju genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost proučavana je na pacovima u kombinovanim studijama plodnosti i razvojne toksičnosti u kojima je ženkama pacova intramuskularno primenjena vakcina Comirnaty pre parenja i tokom gestacije (4 kompletne doze koje se primenjuju kod ljudi, i koje rezultuju relativno većim koncentracijama kod pacova zbog razlika u telesnoj masi, u periodu od 21 dan pre parenja do 20. dana gestacije). Neutrališuća antitela na SARS-CoV-2 bila su prisutna kod ženki u periodu od pre parenja pa do završetka studije 21. dana nakon okota, kao i kod fetusa i mladunaca. Nisu uočena dejstva na plodnost kod ženki, trudnoću, embriofetalni razvoj ili razvoj mladunaca, a koja su povezana sa primenom vakcine. Nisu dostupni podaci o prolasku vakcine Comirnaty kroz placentu, kao ni o izlučivanju u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

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

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

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

holesterol

kalijum-hlorid

kalijum-dihidrogenfosfat

natrijum-hlorid

dinatrijum-fosfat, dihidrat

saharoza

voda za injekcije

natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice

Zamrznute bočice

2 godine kada se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C

U okviru ovog roka upotrebe od 2 godine, neotvorene bočice se mogu čuvati i transportovati na temperaturi od -25 °C do -15 °C u toku jednokratnog perioda od najduže 2 nedelje, nakon čega se mogu vratiti na temperaturu od -90 °C do -60 °C.

Kada se čuvaju zamrznute na temperaturi od -90 °C do -60 °C, 195 bočica u pakovanju se može odmrznuti za 3 sata stajanjem na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a pojedinačne bočice se mogu odmrznuti za 30 minuta stajanjem na sobnoj temperaturi (do 30 °C).

Odmrznute bočice

1 mesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C u okviru roka upotrebe od 2 godine.

U okviru ovog roka upotrebe od 1 meseca, na transport se može utrošiti do 48 sati u odobrenim uslovima čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Neotvorene bočice pre upotrebe čuvati do 2 sata na temperaturi do 30 °C.

Sa odmrznutim bočicama dozvoljeno je rukovati u uslovima sobne svetlosti.

Jednom odmrznute bočice ne smeju se ponovo zamrzavati.

Postupanje u slučaju temperaturnih odstupanja nakon vađenja iz zamrzivača

Podaci o stabilnosti ukazuju da su neotvorene bočice stabilne do:

- 24 sata kada se čuvaju na temperaturi od -3 °C do 2 °C
- ukupno 4 sata kada se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 30 °C; uključujući i ona 2 sata koja su prethodno navedena za čuvanje na temperaturi do 30 °C.

Ove informacije su namenjene zdravstvenim radnicima kao vodič isključivo u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja.

Prebacivanje zamrznutih bočica koje se čuvaju na ekstremno niskim temperaturama (< -60 °C)

- Kutije sa zatvorenim poklopcem koje sadrže 195 bočica, kada se izvade iz zamrzivača sa ekstremno niskim temperaturama (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najduže 5 minuta.
- Otvorene kutije sa bočicama ili kutije koje sadrže manje od 195 bočica, prethodno izvađene iz zamrzivača sa ekstremno niskim temperaturama (< -60 °C), mogu biti na temperaturi do 25 °C najduže 3 minuta.
- Kada se kutije sa bočicama vrate u zamrzivač nakon izlaganja temperaturi do 25 °C, moraju ostati u zamrzivaču najmanje 2 sata pre nego što se ponovo izvade.

Prebacivanje zamrznutih bočica koje se čuvaju na temperaturi od -25 °C do -15 °C

- Kutije sa zatvorenim poklopcem koje sadrže 195 bočica, kada se izvade iz zamrzivača (od -25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najduže 3 minuta.
- Otvorene kutije sa bočicama ili kutije koje sadrže manje od 195 bočica, prethodno izvađene iz zamrzivača (od -25 °C do -15 °C), mogu biti na temperaturi do 25 °C najduže 1 minut.

Kada se bočica jednom izvadi iz kutije sa poklopcem, mora se odmrznuti za upotrebu.

Rok upotrebe nakon razblaživanja

Nakon razblaživanja sa 9 mg/mL sterilnim izotoničnim rastvorom natrijum-hlorida (0,9%), dokazana je hemijska i fizička stabilnost, uključujući stabilnost tokom transporta, u toku 6 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah, osim kada način na koji se vrši razblaživanje isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaživanja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u zamrzivaču (na temperaturi od -90 °C do -60 °C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Tokom čuvanja, izlaganje dnevnoj svetlosti svesti na minimum, a izlaganje direktnoj sunčevoj i ultraljubičastoj svetlosti izbegavati.

Za uslove čuvanja nakon odmrzavanja i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena (tip I) višedozna bočica, zapremine 2 mL, sa čepom od brombutil gume i aluminijumskom kapicom sa ljubičastim *flip-off* polipropilenskim poklopcem koja sadrži 0,45 mL koncentrata. Jedna bočica sadrži 6 doza, videti odeljak 6.6.

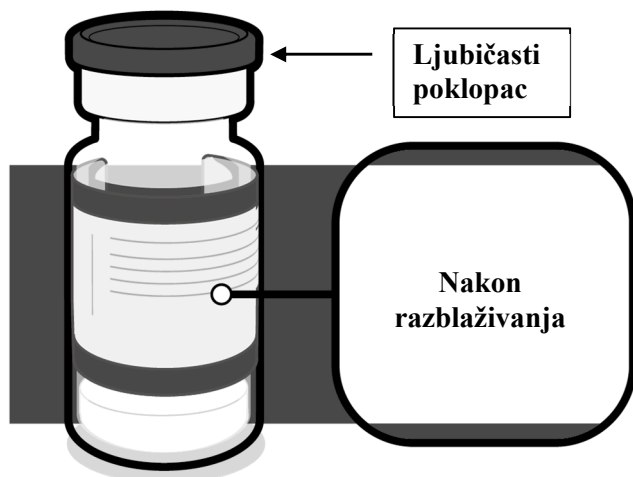
Spoljašnje pakovanje leka je kutija koja sadrži 195 bočica.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstva za rukovanje

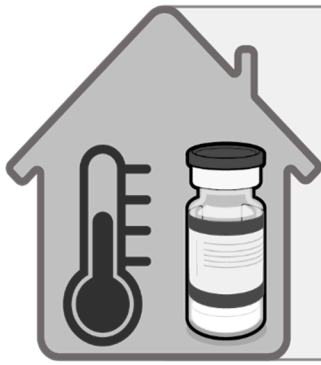
Vakcinu Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičnu proceduru da bi se obezbedila sterilnost pripremljene disperzije.

PROVERA BOČICE ZA COMIRNATY, 30 MIKROGRAMA/DOZI, KONCENTRAT ZA DISPERZIJU ZA INJEKCIJU (12 GODINA I STARIJI)



- Uverite se da je poklopac bočice ljubičaste boje.
- Ukoliko je poklopac bočice sive boje, videti Sažetak karakteristika leka za Comirnaty, 30 mikrograma/dozi, disperzija za injekciju, Comirnaty Original/Omicron BA.1, (15/15 mikrograma)/dozi, disperzija za injekciju ili Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, (15/15 mikrograma)/dozi, disperzija za injekciju.
- Ukoliko je poklopac bočice narandžaste boje, videti Sažetak karakteristika leka za Comirnaty, 10 mikrograma/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju ili Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, (5/5 mikrograma)/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju. Vakcina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, (5/5 mikrograma)/dozi, koncentrat za disperziju za injekciju trenutno nije registrovana u Republici Srbiji.
- Ukoliko je poklopac bočice kestenjaste boje, videti Sažetak karakteristika leka za Comirnaty, 3 mikrograma/ dozi, koncentrat za disperziju za injekciju. Vakcina Comirnaty, 3 mikrograma/ dozi, koncentrat za disperziju za injekciju trenutno nije registrovana u Republici Srbiji.

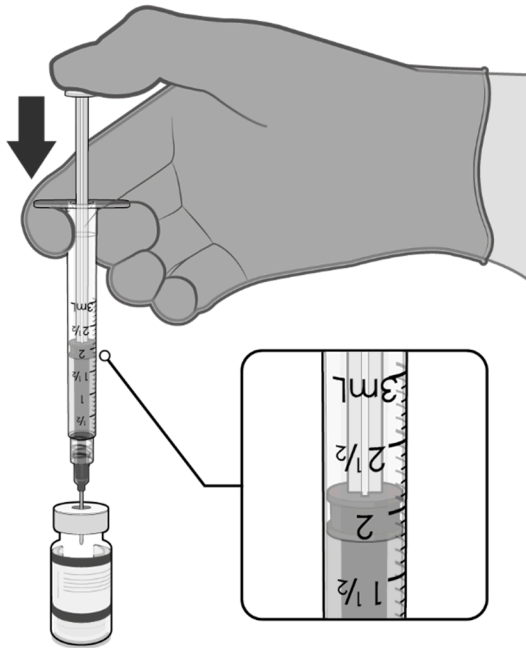
ODMRZAVANJE PRE RAZBLAŽIVANJA ZA COMIRNATY, 30 MIKROGRAMA/DOZI, KONCENTRAT ZA DISPERZIJU ZA INJEKCIJU (12 GODINA I STARIJI)



Najduže dva sata na sobnoj temperaturi (do 30 °C)

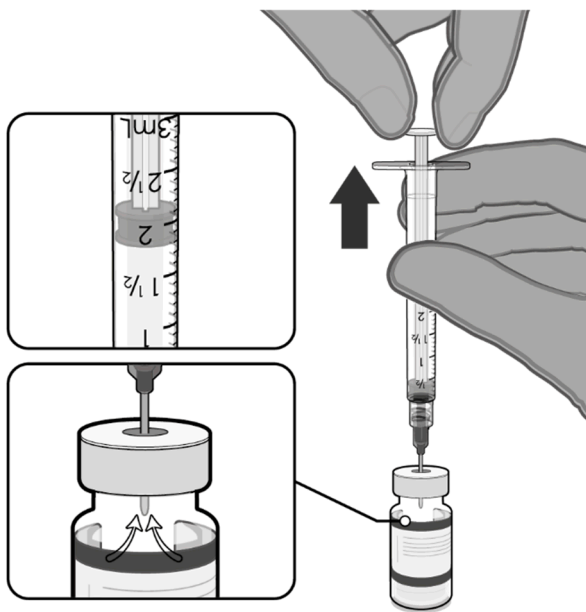
- Višedozne bočice se čuvaju zamrznute i moraju se odmrznuti pre razblaživanja. Zamrznute bočice ostaviti na temperaturi od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; za pakovanje od 195 bočica može biti potrebno 3 sata za odmrzavanje. Alternativno, zamrznute bočice ostaviti 30 minuta na temperaturi do 30 °C da se odmrznu kako bi što pre bile spremne za upotrebu.
- Neotvorene bočice pre upotrebe čuvati do 1 meseca na temperaturi od 2 °C do 8 °C; ne sme se prekoračiti rok upotrebe odštampan na pakovanju (EXP). U okviru ovog roka upotrebe od 1 meseca, na transport se može utrošiti do 48 sati u odobrenim uslovima čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Ostavite odmrznute bočice da dostignu sobnu temperaturu. Neotvorene bočice pre upotrebe čuvati do 2 sata na temperaturi do 30 °C. Sa odmrznutim bočicama dozvoljeno je rukovati u uslovima sobne svetlosti.
- Lagano okrenite bočicu 10 puta gore-dole pre razblaživanja. Nemojte mućkati ni tresti bočicu.
- Pre razblaživanja, odmrznuta disperzija može da sadrži bele do skoro bele neprovidne amorfnе čestice.

RAZBLAŽIVANJE ZA COMIRNATY, 30 MIKROGRAMA/DOZI, KONCENTRAT ZA DISPERZIJU ZA INJEKCIJU (12 GODINA I STARIJI)



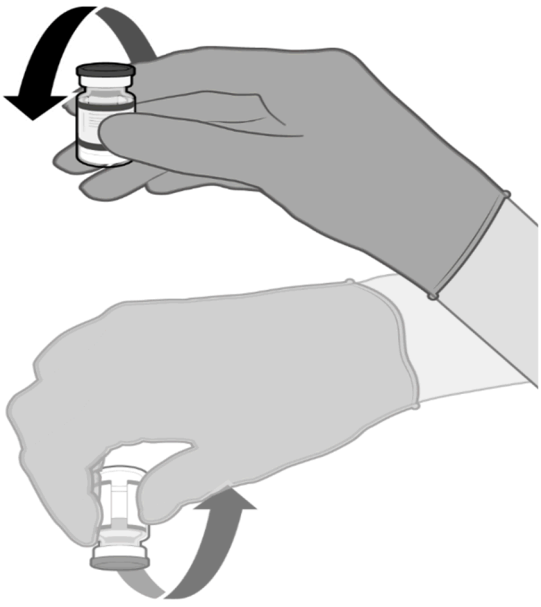
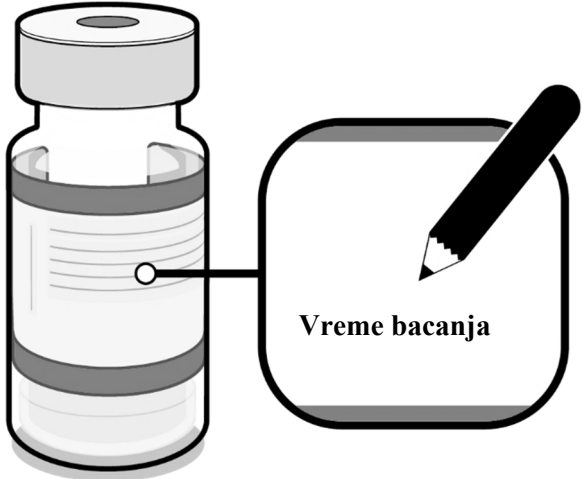
**1,8 mL 0,9% sterilnog izotoničnog
rastvora natrijum-hlorida**

- Odmrznuta vakcina se mora razblažiti dodavanjem u originalnu bočicu 1,8 mL 9 mg/mL sterilnog izotoničnog rastvora natrijum-hlorida (0,9%), korišćenjem šprica sa iglom promera 21 (21G) ili tanjim, aseptičnom tehnikom.

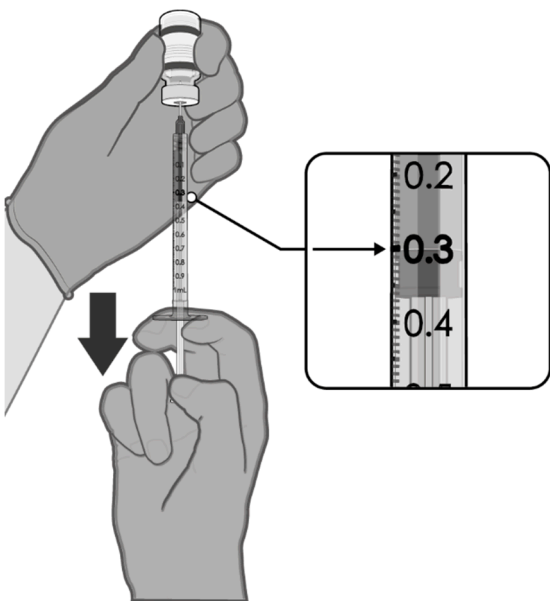


**Povucite klip do 1,8 mL da biste
istisnuli vazduh iz bočice**

- Pre vađenja igle iz čepa bočice, izjednačite pritisak u bočici izvlačenjem 1,8 mL vazduha u špic iz koga je ispražnjen rastvarač.

 <p>Lagano 10 puta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lagano okrenite razblaženu disperziju 10 puta gore-dole. Nemojte mučkati ni tresti. • Razblažena vakcina treba da bude disperzija skoro bele boje, bez vidljivih čestica. Nemojte koristiti razblaženu vakcinu ako je došlo do promene boje ili pojave čestica.
 <p>Zabeležite odgovarajući datum i vreme. Iskoristite u roku od 6 sati nakon razblaživanja.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Na bočici sa razblaženom vakcinom zabeležite odgovarajući datum i vreme do kada se mogu koristiti. • Nakon razblaživanja čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i upotrebiti u roku od 6 sati, uključujući i vreme koje je utrošeno na transport. • Ne zamrzavajte i nemojte mučkati razblaženu disperziju. Ukoliko je čuvana u frižideru, ostavite razblaženu disperziju da dostigne sobnu temperaturu pre upotrebe.

PRIPREMA POJEDINAČNIH DOZA VAKCINE COMIRNATY OD 0,3 mL ZA COMIRNATY, 30 MIKROGRAMA/DOZI, KONCENTRAT ZA DISPERZIJU ZA INJEKCIJU (12 GODINA I STARIJI)



0,3 mL razblažene vakcine

- Nakon razblaživanja, bočica sadrži 2,25 mL iz kojih se može izvući 6 doza po 0,3 mL.
- Koristeći aseptičnu proceduru, očistite zatvarač bočice jednokratnim tupferom sa antiseptikom.
- Izvucite 0,3 mL vakcine Comirnaty.

Da bi se izvuklo 6 doza iz pojedinačne bočice treba koristiti špriceve i/ili igle sa što manjom „mrtvom zapreminom“. Kombinacija šprica i igle sa što manjom „mrtvom zapreminom“ treba da obezbedi da „mrtva zapremina“ ne prelazi 35 mikrolitara.

Ukoliko se koriste standardni špricevi i igle, zapremina možda neće biti dovoljna da se postigne izvlačenje svih 6 doza iz pojedinačne bočice.

- Svaka doza mora da sadrži 0,3 mL vakcine.
- Ukoliko preostala količina vakcine u bočici nije dovoljna da se obezbedi kompletna doza od 0,3 mL, bočica sa preostalom zapreminom se mora baciti.
- Odbacite sve neiskorišćene vakcine po isteku 6 sati nakon razblaživanja.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03815-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.12.2020.
Datum obnove dozvole: 29.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.