

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

JCOVDEN suspenzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno])

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Višedozna bočica koja sadrži 5 doza od 0,5 ml.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Adenovirus tipa 26 koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S)*, najmanje 8,92 log₁₀ infektivnih jedinica (engl. *infectious units*, Inf.U).

* Proizvedeno u staničnoj liniji PER.C6 TetR tehnologijom rekombinantne DNA.

Ovo cjepivo sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna doza (0,5 ml) sadrži približno 2 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija).

Bezbojna do svjetložuta, bistra do vrlo opalescentna suspenzija (pH 6 – 6,4).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo JCOVDEN indicirano je za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 kod osoba u dobi od 18 ili više godina.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 18 ili više godina

Primarno cijepljenje

Cjepivo JCOVDEN primjenjuje se kao jedna doza od 0,5 ml isključivo intramuskularnom injekcijom.

Docjepljivanje (engl. *booster dose*)

Doza docjepljivanja (druga doza) od 0,5 ml cjepiva JCOVDEN može se primijeniti intramuskularno najmanje 2 mjeseca nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 ili više godina (vidjeti također dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Doza docjepljivanja cjepivom JCOVDEN (0,5 ml) može se primijeniti osobama u dobi od 18 ili više godina kao heterologna doza docjepljivanja nakon završetka primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 ili adenovirusnim vektorskim cjepivom protiv bolesti COVID-19. Interval primjene heterologne doze docjepljivanja isti je kao onaj koji je odobren za dozu docjepljivanja cjepivom korištenim za primarno cijepljenje (vidjeti također dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva JCOVDEN kod djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba u dobi ≥ 65 godina. Vidjeti i dijelove 4.8 i 5.1.

Način primjene

Cjepivo JCOVDEN primjenjuje se isključivo intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo se ne smije injicirati intravaskularno, intravenski, supkutano ni intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki ni s jednim drugim cjepivom ili lijekom.

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potvrđena anamneza sindroma tromboze s trombocitopenijom (engl. *thrombosis with thrombocytopenia syndrome*, TTS) nakon cijepljenja bilo kojim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (vidjeti također dio 4.4).

Osobe koje su prethodno imale epizode sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) (vidjeti i dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Prijavljeni su slučajevi anafilaksije. Uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva. Nakon cijepljenja preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta.

Anksiozne reakcije

Kod cijepljenja mogu nastupiti anksiozne reakcije, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije, kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je da se primjenjuju mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda u slučaju nesvjestice.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi kod osoba koje imaju tešku akutnu febrilnu bolest ili akutnu infekciju. Međutim, prisutnost manje infekcije i/ili blage vrućice ne treba biti razlog za odgodu cijepljenja.

Poremećaji koagulacije

- **Sindrom tromboze s trombocitopenijom:** Nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN vrlo je rijetko opažena kombinacija tromboze i trombocitopenije, u nekim slučajevima praćena krvarenjem. To uključuje teške slučajeve venske tromboze na neuobičajenim mjestima kao što su tromboza cerebralnih venskih sinusa (engl. *cerebral venous sinus thrombosis*, CVST), splanhnička venska tromboza kao i arterijsku trombozu, uz istodobnu trombocitopeniju. Prijavljen je smrtni ishod. Ovi slučajevi su se pojavili unutar prva tri tjedna nakon cijepljenja, većinom u osoba mlađih od 60 godina starosti. Tromboza u kombinaciji s trombocitopenijom zahtijeva specijalizirano kliničko liječenje. Kako bi dijagnosticirali i liječili ovo stanje zdravstveni radnici trebaju se voditi odgovarajućim smjernicama i/ili konzultirati liječnike specijaliste (npr. hematologa, specijalista za koagulaciju). Osobe koje su doživjele sindrom tromboze s trombocitopenijom nakon cijepljenja bilo kojim cjepivom protiv bolesti COVID-19 ne smiju primiti cjepivo JCOVDEN (vidjeti također dio 4.3).
- **Venska tromboembolija:** Venska tromboembolija (engl. *venous thromboembolism*, VTE) je rijetko opažena nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN (vidjeti dio 4.8). Ovo je potrebno uzeti u obzir kod osoba koje imaju povećan rizik za nastanak VTE.
- **Imunosna trombocitopenija:** Slučajevi imunosne trombocitopenije s vrlo niskim razinama trombocita (<20 000 po μ l) prijavljeni su vrlo rijetko nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN, obično unutar prva četiri tjedna nakon primitka cjepiva JCOVDEN. Ovo uključuje slučajeve s krvarenjem i slučajeve sa smrtnim ishodom. Neki od tih slučajeva su se pojavili u osoba s anamnezom imunosne trombocitopenije (ITP). Ako kod pojedinca postoji anamneza ITP-a, prije cijepljenja je potrebno uzeti u obzir rizik za razvoj niskih razina trombocita, te se preporučuje praćenje razina trombocita nakon cijepljenja.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome tromboembolije i/ili trombocitopenije. Cijepljene osobe treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se nakon cijepljenja pojave simptomi kao što su nedostatak zraka, bol u prsištu, bol u nogama, oticanje nogu ili perzistirajuća bol u abdomenu. Uz to, sve osobe kod kojih se nakon cijepljenja pojave neurološki simptomi, uključujući teške ili perzistirajuće glavobolje, napadaje, promjene mentalnog statusa ili zamućen vid, kao i one kod kojih se nakon nekoliko dana pojave spontano krvarenje i modrice na koži (petehije) udaljene od mjesta primjene cjepiva, također moraju odmah zatražiti liječničku pomoć.

U osoba u kojih je dijagnosticirana trombocitopenija unutar 3 tjedna od cijepljenja cjepivom JCOVDEN, potrebno je aktivno istražiti postoje li znakovi tromboze. Slično tome, u osoba koje razviju trombozu unutar 3 tjedna od cijepljenja, potrebno je ispitati postoji li trombocitopenija.

Rizik od krvarenja kod intramuskularne primjene

Kao i kod svih intramuskularnih injekcija, i ovo cjepivo treba primijeniti uz oprez osobama koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onima koje imaju trombocitopeniju ili bilo koji poremećaj koagulacije (kao što je hemofilija) jer kod tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica nakon intramuskularne primjene.

Sindrom kapilarnog curenja

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Prijavljena je anamneza CLS-a. CLS je rijedak poremećaj koji karakteriziraju akutne epizode edema koji uglavnom zahvaća udove, hipotenzija, hemokoncentracija i hipoalbuminemija. Osobe koje nakon cijepljenja razviju akutnu epizodu CLS-a potrebno je promptno prepoznati i liječiti. Obično je potrebna intenzivna potporna terapija. Osobe s poznatom anamnezom CLS-a ne smiju se cijepiti ovim cjepivom. Vidjeti i dio 4.3.

Guillain-Barréov sindrom i transversalni mijelitis

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi Guillain-Barréovog sindroma (GBS) i transversalnog mijelitisa (TM) nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma GBS-a i TM-a kako bi osigurali ispravnu dijagnozu i započeli odgovarajuću suportivnu medicinsku skrb i liječenje, te isključili druge uzroke.

Miokarditis i perikarditis

Postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN (dio 4.8). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u muških osoba mlađih od 40 godina.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije. Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tih stanja.

Rizik za teške štetne događaje nakon doze docjepljivanja

Rizik za teške štetne događaje (kao što su poremećaji koagulacije uključujući sindrom tromboze s trombocitopenijom, CLS, GBS, miokarditis i perikarditis) nakon docjepljivanja cjepivom JCOVDEN nije još okarakteriziran.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost, sigurnost i imunogenost cjepiva nisu se ocjenjivale kod imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva JCOVDEN mogla bi biti manja kod imunosuprimiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju cjepivo pruža nije poznato jer se još utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Zaštita započinje oko 14 dana nakon cijepljenja. Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenjem cjepivom JCOVDEN možda se neće postići zaštita svih cijepljenih osoba (vidjeti dio 5.1).

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Etanol

Ovaj lijek sadrži 2 mg alkohola (etanola) po dozi od 0,5 ml. Mala količina alkohola prisutna u ovom cjepivu neće imati nikakav zamjetan učinak.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Nije se ispitivala istodobna primjena cjepiva JCOVDEN s drugim cjepivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom cjepiva JCOVDEN u trudnica. Ispitivanja cjepiva JCOVDEN na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na graviditet, embriofetalni razvoj, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Primjena cjepiva JCOVDEN u trudnoći smije se razmotriti samo kad moguće koristi nadmašuju bilo kakve moguće rizike za majku i plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo JCOVDEN u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke vezane uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

JCOVDEN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke nuspojave navedene u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Primarno cijepljenje (primarna analiza objedinjenih podataka)

Sigurnost cjepiva JCOVDEN procijenjena je u primarnoj analizi objedinjenih podataka iz dvostruko slijepe faze randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 i COV3009. Cjepivo JCOVDEN, barem kao primarno cijepljenje u jednoj dozi, primilo je ukupno 38 538 odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina. Medijan dobi ispitanika iznosio je 52 godine (raspon: 18 – 100 godina). Za primarnu je analizu objedinjenih podataka medijan praćenja osoba koje su primile cjepivo JCOVDEN iznosio približno 4 mjeseca nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Praćenje sigurnosti tijekom dužeg perioda, ≥ 6 mjeseci, dostupno je za 6136 odraslih koji su primili cjepivo JCOVDEN.

U primarnoj analizi objedinjenih podataka najčešće prijavljena lokalna nuspojava bila je bol na mjestu injekcije (54,3%). Najčešće sistemske nuspojave bile su umor (44,0%), glavobolja (43,0%), mialgija (38,1%) i mučnina (16,9%). Pireksija (definirano kao tjelesna temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) bila je opažena kod 7,2% ispitanika. Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine. U svim je ispitivanjima većina nuspojava nastupila unutar 1 - 2 dana nakon cijepljenja i bila kratkotrajna (1 - 2 dana).

Reaktogenost je općenito bila blaža i prijavljivala se s manjom učestalošću kod starijih odraslih osoba.

Sigurnosni profil općenito je bio dosljedan kod ispitanika sa ili bez prethodnih dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 na početku ispitivanja. Ukupno je 10,6% osoba koje su primile JCOVDEN bilo pozitivno na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja (na temelju rezultata serološkog ili RT-PCR testa)

Doza docjepljivanja (druga doza) nakon primarnog cijepljenja s cjepivom JCOVDEN

Sigurnost doze docjepljivanja (druga doza) cjepivom JCOVDEN primijenjene otprilike 2 mjeseca nakon primarnog cijepljenja procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (COV3009) koje je u tijeku. U cjelovitom skupu podataka za analizu (engl. *full analysis set*), od 15 708 odraslih u dobi od 18 godina i više koji su primili 1 dozu cjepiva JCOVDEN, ukupno 8646 osoba primilo je drugu dozu tijekom dvostruko slijepo faze.

Sigurnost doze cjepiva JCOVDEN za docjepljivanje (druga doza) primijenjene najmanje 6 mjeseci nakon primarnog cijepljenja procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 2 (COV2008, kohorta 1, N=330).

Sveukupno je profil nuspojava iz poticanih prijava za homolognu dozu docjepljivanja bio sličan onome nakon prve doze. Nisu utvrđeni novi sigurnosni signali.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19

Sveukupno je u 3 klinička ispitivanja (uključujući 2 neovisna ispitivanja) približno 500 odraslih osoba bilo primarno cijepljeno dvjema dozama mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 te je primilo jednu docjepnu dozu cjepiva JCOVDEN najmanje 3 mjeseca nakon primarnog cijepljenja (ispitivanja COV2008, COV-BOOST i DMID 21-0012). Nisu utvrđena nova sigurnosna pitanja. Međutim, u poticanim je prijavama opažen trend povećanja učestalosti i težine lokalnih i sistemskih štetnih događaja nakon heterolognog docjepljivanja u odnosu na homologno docjepljivanje dozom cjepiva JCOVDEN.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja adenovirusnim vektorskim cjepivom protiv bolesti COVID-19

Sigurnost heterolognog docjepljivanja dozom cjepiva JCOVDEN procijenjena je u ispitivanju COV-BOOST nakon primarnog cijepljenja adenovirusnim vektorskim cjepivom protiv bolesti COVID-19. Sudionici su primili 2 doze cjepiva Vaxzevria (N=108) te su primili docjepnu dozu cjepiva JCOVDEN 77 dana nakon druge doze (medijan; interkvartilni raspon (IKR): 72 - 83 dana). Nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opažene u primarnoj analizi objedinjenih podataka ili nakon stavljanja cjepiva u promet kategorizirane su prema prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene nakon cijepljenja cjepivom JCOVDEN

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				limfadenopatija		imunosna trombo-citopenija
Poremećaji imunološkog sustava				urtikarija; preosjetljivost ^a		anafilaksija ^b
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		omaglica; tremor	parestezija; hipoestezija, paraliza lica (uključujući Bellovu paralizu)	Guillain-Barréov sindrom	transverzalni mijelitis
Srčani poremećaji						miokarditis, perikarditis
Poremećaji uha i labirinta				tinitus		
Krvožilni poremećaji				venska tromboembolija	tromboza u kombinaciji s trombocitopenijom	sindrom kapilarnog curenja; kutani vaskulitis malih krvnih žila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			kašalj; orofaringealna bol; kihanje			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina		proljevi; povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip	hiperhidroza		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija		artralgija; mišićna slabost; bol u leđima; bol u ekstremitetu			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injekcije; umor	pireksija; eritem na mjestu injekcije; oticanje na mjestu injekcije; zimica	malaksalost; astenija			

^a Preosjetljivost se odnosi na alergijske reakcije kože i potkožnog tkiva.

^b Slučajevi zabilježeni u otvorenom ispitivanju koje je u tijeku u Republici Južnoj Africi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine i navedu broj serije/Lot cjepiva, ako je on dostupan.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U ispitivanjima faze 1/2 u kojima se primjenjivala veća doza (do dvostruko veća), cjepivo JCOVDEN i dalje se dobro podnosilo, ali su cijepljenici prijavili povećanu stopu reaktogenosti (povećana bol na mjestu cijepljenja, umor, glavobolja, mialgija, mučnina i pireksija).

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija te potencijalno uvođenje simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: COVID-19, virusni vektor, nereplicirajući, ATK oznaka: J07BN02

Mehanizam djelovanja

JCOVDEN je monovalentno cjepivo koje sadrži rekombinant, za replikaciju nesposoban, humani adenovirus tip 26 kao vektor koji kodira glikoprotein (S) šiljka virusa SARS-CoV-2, pune duljine u stabiliziranoj konformaciji. Nakon primjene, glikoprotein S virusa SARS-CoV-2 se privremeno eksprimira i potiče razvoj neutralizirajućih i drugih S-specifičnih funkcionalnih protutijela, kao i staničnog imunološkog odgovora usmjerenog na S antigen, što može doprinijeti zaštiti protiv bolesti COVID-19.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost primarnog cijepljenja jednom dozom

Primarna analiza

Napravljena je primarna analiza (datum prestanka prikupljanja podataka 22. siječanj 2021.) multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 (COV3001) koje je bilo provedeno u SAD-u, Republici Južnoj Africi i državama Latinske Amerike u kojem se ocjenjivalo djelotvornost, sigurnost i imunogenost primarnog cijepljenja primenom jedne doze cjepiva JCOVDEN za prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina. Iz ispitivanja su isključene osobe s poremećajem funkcije imunološkog sustava koje je rezultat kliničkog stanja, osobe koje su pod imunosupresivnim terapijama unutar 6 mjeseci kao i trudnice. Ispitanici sa stabilnom HIV infekcijom koji su liječeni nisu bili isključeni. Odobrena cjepiva, osim živih cjepiva, mogla su se primijeniti više od 14 dana prije ili više od 14 dana nakon cijepljenja u ispitivanju. Odobrena živa atenuirana cjepiva, mogla su se primijeniti više od 28 dana prije ili više od 28 dana nakon cijepljenja u ispitivanju.

Ukupno je 44 325 osoba bilo paralelno randomizirano u omjeru 1:1 za primanje jedne intramuskularne injekcije cjepiva JCOVDEN ili placeba. Ukupno je 21 895 odraslih osoba primilo cjepivo JCOVDEN, dok je 21 888 odraslih osoba primilo placebo. Ispitanike se pratilo tijekom medijana praćenja od otprilike 2 mjeseca nakon cijepljenja.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti od 39 321 osobe uključivala je 38 059 osoba koje su na početku bile seronegativne na SARS-CoV-2 i 1262 osobe nepoznatog serološkog statusa.

Demografske karakteristike i karakteristike na početku bile su slične u osoba koje su primile cjepivo JCOVDEN i onih koje su primile placebo. U populaciji za primarnu analizu djelotvornosti, među osobama koje su primile cjepivo JCOVDEN, medijan dobi bio je 52,0 godine (raspon: 18 do 100 godina); 79,7% (N=15 646) osoba bilo je starosti 18 do 64 godine [s 20,3% (N=3984) starosti 65

godina ili starijih i 3,8% (N=755) starosti 75 godina ili starijih]; 44,3% osobe bile su žene; 46,8% je bilo iz Sjeverne Amerike (Sjedinjene Američke Države), 40,6% je bilo iz Latinske Amerike, a 12,6% iz Južne Afrike (Republika Južna Afrika). Ukupno 7830 (39,9%) osoba na početku je imalo barem jedan postojeći komorbiditet povezan s povećanim rizikom od progresije u teški oblik bolesti COVID-19. Komorbiditeti su uključivali: pretilost definirano kao ITM ≥ 30 kg/m² (27,5%), hipertenziju (10,3%), dijabetes tipa 2 (7,2%), stabilnu/dobro kontroliranu HIV infekciju (2,5%), ozbiljna stanja srca (2,4%) i astmu (1,3%). Ostali komorbiditeti su bili prisutni u $\leq 1\%$ osoba.

Slučajevi bolesti COVID-19 bili su potvrđeni u središnjem laboratoriju na temelju pozitivnog nalaza RNA virusa SARS-CoV-2 u testu utemeljenom na lančanoj reakciji polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR). Djelotvornost cjepiva ukupno i prema ključnim dobnim skupinama prikazana je u tablici 2.

Tablica 2: Analiza djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19^b u odraslih osoba seronegativnih na virus SARS-CoV-2 – Populacija za primarnu analizu djelotvornosti nakon jedne doze

Podskupina	JCOVDEN N=19 630		Placebo N=19 691		Djelotvornost cjepiva, % (95% CI) ^c
	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba- godine	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba- godine	
14 dana nakon cijepljenja					
Svi ispitanici ^a	116	3116,6	348	3096,1	66,9 (59,0; 73,4)
18 - 64 godine starosti	107	2530,3	297	2511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65 ili više godina	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75 ili više godina	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 dana nakon cijepljenja					
Svi ispitanici ^a	66	3102,0	193	3070,7	66,1 (55,0; 74,8)
18 - 64 godine starosti	60	2518,7	170	2490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65 ili više godina	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75 ili više godina	0	106,4	3	98,1	—

^a Koprimaryna mjera ishoda (kako je definirano u protokolu).

^b Simptomatska bolest COVID-19 koja je zahtijevala pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 1 respiratorni znak ili simptom ili 2 druga sistemska znaka ili simptoma, kako je definirano u protokolu.

^c Intervali pouzdanosti za „Svi ispitanici“ bili su prilagođeni kako bi implementirali kontrolu greške tipa I za višestruka testiranja. Intervali pouzdanosti za dobne skupine prikazani su kao neprilagođeni.

Djelotvornost cjepiva protiv teške bolesti COVID-19 prikazana je u tablici 3 ispod.

Tablica 3: Analize djelotvornosti cjepiva protiv teške bolesti COVID-19^a u odraslih osoba seronegativnih na virus SARS-CoV-2 - Populacija za primarnu analizu djelotvornosti nakon jedne doze

Podskupina	JCOVDEN, N=19 630		Placebo N=19 691		Djelotvornost cjepiva, % (95% CI) ^b
	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba-godin e	Slučajevi bolesti COVID-1 9 (n)	Osoba-godin e	
14 dana nakon cijepljenja					
Teška bolest	14	3125,1	60	3122,0	76,7 (54,6; 89,1)
28 dana nakon cijepljenja					
Teška bolest	5	3106.2	34	3082.6	85,4 (54.2; 96.9)

^a Slučajeve teške bolesti COVID-19 konačno je odredio neovisni odbora, koji je također odredio težinu bolesti prema definiciji sukladno smjernici Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država.

^b Intervali pouzdanosti bili su prilagođeni kako bi implementirali kontrolu greške tipa I za višestruka testiranja.

Od 14 naspram 60 teških slučajeva koji su nastupili najmanje 14 dana nakon cijepljenja u skupini s cjepivom JCOVDEN naspram placebo skupine, bilo je hospitalizirano 2 naspram 6 slučajeva. Tri osobe su umrle (sve iz placebo skupine). U većini preostalih teških slučajeva ispunjen je bio samo kriterij zasićenosti kisikom (SpO₂) za tešku bolest ($\leq 93\%$ na sobnom zraku).

Ažurirane analize

Ažurirane analize djelotvornosti na kraju dvostruko slijepe faze (datum prestanka prikupljanja podataka 09. srpanj 2021.) provedene su uz dodatne potvrđene slučajeve bolesti COVID-19 koji su nastali tijekom slijepog, placebom kontroliranog praćenja, s medijanom praćenja od 4 mjeseca nakon jedne doze cjepiva JCOVDEN.

Tablica 4: Analiza djelotvornosti cjepiva protiv simptomatske^a i teške^b bolesti COVID-19 – 14 dana i 28 dana nakon jedne doze

Mjera ishoda ^c	JCOVDEN		Placebo		Djelotvornost cjepiva %
	N=19 577 ^d		N=19 608 ^d		(95% CI)
	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba- godine	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba- godine	
14 dana nakon cijepljenja					
Simptomatska bolest COVID-19	484	6685,6	1067	6440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18 do 64 godine starosti	438	5572,0	944	5363,6	55,3 (49,9; 60,2)
65 i više godina	46	1113,6	123	1076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75 i više godina	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)
Teška bolest COVID-19	56	6774,6	205	6625,2	73,3 (63,9; 80,5)
18 do 64 godine starosti	46	5653,8	175	5531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65 i više godina	10	1120,8	30	1093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75 i više godina	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
28 dana nakon cijepljenja					
	433	6658,4	883	6400,4	52,9

<i>Simptomatska bolest COVID-19</i>					(47,1; 58,1)
18 do 64 godine starosti	393	5549,9	790	5330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65 i više godina	40	1108,5	93	1069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75 i više godina	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
<i>Teška bolest COVID-19</i>	46	6733,8	176	6542,1	74,6 (64,7; 82,1)
18 do 64 godine starosti	38	5619,2	150	5460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65 i više godina	8	1114,6	26	1081,6	70,1 (32,1; 88,3)
75 i više godina	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)

- ^a Simptomatska bolest COVID-19 koja je zahtijevala pozitivan RT-PCR rezultat i barem 1 respiratorni znak ili simptom ili 2 druga sistemska znaka ili simptoma, definirano u planu ispitivanja.
- ^b Slučajeve teške bolesti COVID-19 konačno je odredio neovisni odbor, koji je također odredio težinu bolesti prema definiciji sukladno smjernici Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država.
- ^c Koprimaryna mjera ishoda definirana u planu ispitivanja.
- ^d Populacija za djelotvornost prema planu ispitivanja

Poslije 14 dana nakon cijepljenja, 18 molekularno potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19 bilo je hospitalizirano u skupini s cjepivom JCOVDEN naspram 74 u placebo skupini, što je rezultiralo djelotvornošću cjepiva od 76,1% (prilagođeni 95% CI: 56,9; 87,7). Ukupno 5 slučajeva u skupini s cjepivom JCOVDEN naspram 17 slučajeva u placebo skupini zahtijevalo je primanje u jedinicu intenzivne skrbi, a 4 slučaja u skupini s cjepivom JCOVDEN naspram 8 u placebo skupini zahtijevalo je mehaničku ventilaciju.

Djelotvornost cjepiva protiv asimptomatskih infekcija najmanje 28 dana nakon cijepljenja bila je 28,9% (95% CI: 20,0; 36,8), a protiv svih tipova infekcije virusom SARS-CoV-2 bila je 41,7% (95% CI: 36,3; 46,7).

Analiza podskupina primarne mjere ishoda djelotvornosti pokazala je slične točkovne procjene djelotvornosti za sudionike muškog i ženskog spola, kao i za ispitanike sa ili bez medicinskih komorbiditeta povezanih s visokim rizikom za tešku bolest COVID-19.

Sažetak djelotvornosti cjepiva prema varijanti prikazan je u tablici 5 ispod:

Tablica 5: Sažetak djelotvornosti cjepiva protiv simptomatske i teške bolesti COVID-19 prema varijanti nakon jedne doze

Varijanta	Nastup	Težina	
		Djelotvornost cjepiva protiv simptomatske bolesti COVID-19 % (95% CI)	Djelotvornost cjepiva protiv teške bolesti COVID-19 % (95% CI)
Referentna	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	67,5% (56,1; 76,2)	88,5% (67,7; 97,0)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	58,9% (43,4; 70,5)	89,6% (66,3; 98,0)
Alfa (B.1.1.7)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beta (B.1.351)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)

	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	51,9% (19,1; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gama (P.1/P.1.x/P.1.x.x)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	37,2% (15,2; 53,7)	62,4% (19,4; 83,8)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	37,3% (15,4; 53,8)	62,6% (19,9; 83,9)
Zeta (P.2)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	64,6% (47,7; 76,6)	91,1% (38,8; 99,8)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	64,0% (43,2; 77,7)	87,9% (9,4; 99,7)
Mi (B.1.621/B.1.621.1)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	31,9% (-3,3; 55,5)	80,4% (41,6; 95,1)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	32,0% (-3,1; 55,6)	80,6% (42,0; 95,2)
Lambda (C.37/C.37.1)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	11,2% (-34,6; 41,6)	60,9% (-35,6; 91,0)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	11,4% (-34,3; 41,7)	61,1% (-34,7; 91,1)
Delta (B.1.617.2/AY.x)	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	3,7% (-145,0; 62,1)	NP* NP*
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	3,9% (-144,5; 62,2)	NP* NP*
Ostalo	Najmanje 14 dana nakon cijepljenja	73,0% (65,4; 79,2)	81,4% (59,8; 92,5)
	Najmanje 28 dana nakon cijepljenja	69,0% (59,3; 76,6)	75,7% (46,2; 90,3)

^a Simptomatska bolest COVID-19 koja je zahtijevala pozitivan RT-PCR rezultat i barem 1 respiratorni znak ili simptom ili 2 druga sistemska znaka ili simptoma, definirano u planu ispitivanja.

^b Slučajeve teške bolesti COVID-19 konačno je odredio neovisni odbor, koji je također odredio težinu bolesti prema definiciji sukladno smjernici Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država.

* Ako je zabilježeno manje od 6 slučajeva za mjeru ishoda tada djelotvornost cjepiva nije prikazana. NP = ne može se procijeniti.

Djelotvornost dvije doze cjepiva JCOVDEN primijenjene s 2 mjeseca razmaka

Napravljena je završna analiza (datum prestanka prikupljanja podataka 25. lipanj 2021.) multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 (COV3009) koje je bilo provedeno u Sjevernoj i Latinskoj Americi, Africi, Europi i Aziji kako bi se procijenile djelotvornost, sigurnost i imunogenost 2 doze cjepiva JCOVDEN primijenjene s razmakom od 56 dana. Ispitivanje je isključilo osobe s poremećenom funkcijom imunološkog sustava koja je rezultat kliničkog stanja, osobe koje su primale imunosupresivnu terapiju unutar zadnjih 6 mjeseci, kao i trudnice. Sudionici sa stabilnom HIV infekcijom koji se liječe nisu bili isključeni. Odobrena cjepiva, osim živih cjepiva, mogla su se primijeniti više od 14 dana prije ili više od 14 dana nakon cijepljenja u ispitivanju. Odobrena živa atenuirana cjepiva mogla su se primijeniti više od 28 dana prije ili više od 28 dana nakon cijepljenja u ispitivanju.

Ukupno 31 300 osoba bilo je randomizirano u dvostruko slijepu fazu ispitivanja. Ukupno, 14 492 (46,3%) osobe bile su uključene u populaciju za procjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja (7484 osobe primile su cjepivo JCOVDEN, a 7008 osoba primilo je placebo). Ispitanici su bili praćeni tijekom medijana od 36 dana (raspon: 0-172 dana) nakon cijepljenja.

Demografske karakteristike i karakteristike na početku ispitivanja bile su slične među osobama koje su primile barem dvije doze cjepiva JCOVDEN i onima koje su primile placebo. U populaciji za primarnu analizu djelotvornosti, među osobama koje su primile 2 doze cjepiva JCOVDEN, medijan dobi bio je 50,0 godina (raspon: 18 do 99 godina); 87,0% (N=6512) osoba bilo je u dobi od 18 do 64 godina [s 13,0% (N=972) u dobi 65 ili više i 1,9% (N=144) u dobi 75 godina ili više]; 45,4% osoba bilo je ženskog spola; 37,5% je bilo iz Sjeverne Amerike (Sjedinjene Američke Države), 51,0% je bilo iz Europe (uključujući Ujedinjeno Kraljevstvo), 5,4% je bilo iz Južne Afrike, 1,9% iz Filipina te 4,2%

iz Latinske Amerike. Ukupno 2747 (36,7%) osoba na početku je imalo najmanje jedan postojeći komorbiditet povezan s povećanim rizikom progresije do teške bolesti COVID-19. Komorbiditeti su uključivali: pretilost definirano kao $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (24,6%), hipertenziju (8,9%), apneju u snu (6,7%), dijabetes tipa 2 (5,2%), ozbiljne bolesti srca (3,6%), astmu (1,7%) i stabilnu/dobro kontroliranu HIV infekciju (1,3%). Drugi komorbiditeti su bili prisutni kod $\leq 1\%$ osoba.

Djelotvornost cjepiva protiv simptomatske bolesti COVID-19 i teške bolesti COVID-19 prikazana je u tablici 6 ispod:

Tablica 6: Analiza djelotvornosti cjepiva protiv simptomatske^a i teške^b bolesti COVID-19 – 14 dana nakon doze docjepljivanja (druge doze)

Mjera ishoda	JCOVDEN N=7484 ^c		Placebo N=7008 ^c		Djelotvornost cjepiva % (95% CI) ^d
	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba- Godina	Slučajevi bolesti COVID-19 (n)	Osoba- Godina	
Simptomatska bolest COVID-19	14	1730,0	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Teška bolest COVID-19	0	1730,7	8 ^e	1598,9	100 (32,6; 100,0)

^a Simptomatska bolest COVID-19 koja je zahtijevala pozitivan RT-PCR rezultat i barem 1 respiratorni znak ili simptom ili 2 druga sistemska znaka ili simptoma, definirano u planu ispitivanja.

^b Slučajeve teške bolesti COVID-19 konačno je odredio neovisni odbor, koji je također odredio težinu bolesti prema definiciji sukladno smjernici Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država.

^c Populacija za djelotvornost prema planu ispitivanja.

^d Intervali pouzdanosti bili su prilagođeni kako bi implementirali kontrolu greške tipa I za višestruko testiranje.

^e Od 8 sudionika s teškom bolesti, 1 je zaprimljen u jedinicu intenzivne skrbi.

Rezultati završne analize varijanti s dovoljnim brojem slučajeva koji su bili dostupni za značajne interpretacije (alfa [B.1.1.7]) i mi [B.1.621/B.1.621.1]) pokazuju da je nakon prve doze cjepiva JCOVDEN djelotvornost 14 dana poslije 1. doze (15. dan - 56.dan) za ove 2 varijante bila 73,8% [95% CI: 49,7; 87,4] odnosno 38,6% [95% CI: -43,9; 75,1]. Nakon druge doze (≥ 71 dan), djelotvornost za varijantu alfa bila je 83,7% [95% CI: 43,8; 97,0], a za varijantu mi 53,9% [95% CI: -48,0; 87,6]. Bilo je samo 7 slučajeva varijante delta (4 u skupini koja je primila JCOVDEN i 3 u skupini koja je primila placebo). Nije bilo slučajeva referentnog soja ni u skupini koja je primila JCOVDEN ni u onoj koja je primila placebo tijekom praćenja 14 dana nakon doze docjepljivanja (≥ 71 dan).

Djelotvornost cjepiva protiv asimptomatske infekcije najmanje 14 dana nakon drugog cijepljenja bila je 34,2% (95% CI: -6,4; 59,8).

Imunogenost doze docjepljivanja (druga doza) nakon primarnog cijepljenja cjepivom JCOVDEN

Važno je napomenuti kako nije ustanovljen imunološki korelat zaštite. U ispitivanju faze 2 (COV2001), osobe u dobi od 18 do 55 godina starosti i 65 godina i više primile su dozu docjepljivanja cjepivom JCOVDEN otprilike 2 mjeseca nakon primarnog cijepljenja. Imunogenost je bila procijenjena mjerenjem neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 soj Victoria/1/2020 uz korištenje kvalificiranog testa neutralizacije za divlji tip virusa (engl. *wild-type virus neutralisation assay*, wtVNA). Podaci o imunogenosti dostupni su za 39 osoba, od kojih je 15 bilo u dobi 65 godina ili više, te su sumirani u tablici 7.

Tablica 7: SARS-CoV-2 neutralizacija u testu wtVNA-VICTORIA/1/2020* (IC50), ispitivanje COV2001 skupina 1, skup za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja**

	Početak (1. dan)	28 dana nakon primarnog cijepljenja (29. dan)	Prije doze docjepljivanja (57. dan)	14 dana nakon doze docjepljivanja (71. dan)	28 dana nakon doze docjepljivanja (85. dan)
N	38	39	39	39	38
Geometrijska srednja vrijednost titra (95% CI)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	514 (357; 740)	424 (301; 597)
Porast geometrijske srednje vrijednosti (95% CI) u odnosu na razdoblje prije docjepljivanja	n/a	n/a	n/a	2,3 puta (1,7; 3,0)	1,8 puta (1,4; 2,4)

LLOQ = donja granica kvantifikacije

* Soj Victoria/1/2020 smatra se referentnim sojem

** skup za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja: Populacija uključuje sve randomizirane i cijepljene osobe za koje su dostupni podaci o imunogenosti, uz isključenje osoba s velikim odstupanjima u planu ispitivanja, za koje se očekuje da bi imali utjecaj na ishode imunogenosti. Dodatno, uzorci koji su dobiveni nakon propuštanja cijepljenja ili rezultati osoba koje imaju prirodnu SARS-CoV-2 infekciju koja se pojavila nakon probira (ako je primjenjivo) bili su isključeni iz analize.

Kada su se usporedili s vrijednostima prije docjepljivanja, povećanja vrijednosti neutralizirajućih protutijela (wtVNA) te protutijela koja se vezuju za S-antigen (imunoenzimski test) protiv referentnog soja SARS-CoV-2 također su zabilježena u ispitivanjima COV1001, COV1002 i COV2001 u ograničenom broju sudionika ispitivanja nakon što su dobili dozu docjepljivanja nakon 2, 3 i 6 mjeseci. Općenito, porasti geometrijske srednje vrijednosti titra od prije docjepljivanja do 1 mjesec nakon docjepljivanja bili su u rasponu od 1,5 do 4,4 puta za neutralizirajuća protutijela, a od 2,5 do 5,8 puta za vezujuća protutijela. Smanjenje razina protutijela od 2 puta bilo je zabilježeno 4 mjeseca po docjepljivanju provedenom nakon 2 mjeseca, u usporedbi s onima zabilježenim 1 mjesec po docjepljivanju nakon 2 mjeseca. Razine protutijela su još uvijek bile više nego razine protutijela nakon jedne doze u sličnoj vremenskoj točki. Ovi podaci podupiru primjenu doze docjepljivanja kada se primjenjuje u intervalu od 2 mjeseca ili više nakon primarnog cijepljenja.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19

COV-BOOST je multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 2 provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu na inicijativu ispitivača (NCT73765130) radi ocjene docjepljivanja protiv bolesti COVID-19. Sudionici su bili odrasle osobe u dobi od 30 ili više godina. Kohorta ispitanika primila je dvije doze cjepiva Comirnaty (N=89), a zatim docjepnu dozu cjepiva JCOVDEN. Medijan intervala (IKR) između druge doze i doze docjepljivanja iznosio je 106 (91 - 144) dana. JCOVDEN je pojačao odgovor protiv referentnog soja u vidu nastanka vezujućih protutijela (N=88), neutralizirajućih protutijela na pseudovirus (N=77) i neutralizirajućih protutijela na virus divljeg tipa (N=21), što je opaženo 28. dana. Geometrijske srednje vrijednosti titra 84. dana nakon docjepljivanja i dalje su bile više nego vrijednosti prije docjepljivanja. Osim toga, JCOVDEN je pojačao odgovor protiv varijante delta u vidu nastanka neutralizirajućih protutijela na pseudovirus, što je ocijenjeno 28. dana (N=89).

Ispitivanje DMID 21-0012, nezavisno otvoreno kliničko ispitivanje faze 1/2 (NCT04889209) provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama, procijenilo je heterolognu dozu docjepljivanja cjepivom JCOVDEN. Zbog ograničene veličine uzorka, uočene su razlike samo opisne. Docjepna doza cjepiva JCOVDEN primijenjena je odraslima koji su završili primarno cijepljenje s 2 doze

cjepiva Spikevax ili s 2 doze cjepiva Comirnaty najmanje 12 tjedana prije uključivanja (srednja vrijednost intervala [raspon] iznosila je 20 [13 - 26] tjedana za Spikevax i 21 [12 - 41] tjedan za Comirnaty) i koji nisu prijavili SARS-CoV-2 infekciju u anamnezi. JCOVDEN je pojačao odgovor protiv referentnog soja i varijante delta u vidu nastanka vezujućih protutijela i neutralizirajućih protutijela na pseudovirus u osoba primarno cijepljenih s 2 doze cjepiva Spikevax (N=49) ili 2 doze cjepiva Comirnaty (N=50), što je opaženo 15. dana nakon docjepljivanja. JCOVDEN je u osoba primarno cijepljenih s 2 doze cjepiva Comirnaty pojačao odgovor protiv varijante omikron BA.1 u vidu nastanka neutralizirajućih protutijela na pseudovirus (N=50), što je opaženo 29. dana.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja adenovirusnim vektorskim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U ispitivanju COV-BOOST (vidjeti dizajn ispitivanja gore) docjepljivanje dozom cjepiva JCOVDEN procjenjivalo se i u sudionika koji su primili 2 doze cjepiva Vaxzevria (N=101). Medijan intervala (IKR) između druge doze i doze docjepljivanja iznosio je 77 (72 – 83) dana. JCOVDEN je pojačao odgovor protiv referentnog soja u vidu nastanka vezujućih protutijela (N=94), neutralizirajućih protutijela na pseudovirus (N=94) i neutralizirajućih protutijela na virus divljeg tipa (N=21). Geometrijske srednje vrijednosti titra 84. dana nakon docjepljivanja i dalje su bile više nego vrijednosti prije docjepljivanja. Osim toga, JCOVDEN je pojačao odgovor protiv varijante delta u vidu nastanka neutralizirajućih protutijela na pseudovirus, što je ocijenjeno 28. dana (N=90).

Opisni podaci iz ispitivanja COV-BOOST i DMID 21-0012 ukazuju na to da docjepljivanje cjepivom JCOVDEN nakon primarnog cijepljenja adenovirusnim vektorskim cjepivom inducira slabiji odgovor u vidu nastanka protutijela nego heterologno docjepljivanje odobrenim mRNA cjepivom nakon primarnog cijepljenja adenovirusnim vektorskim cjepivom. Ta ispitivanja također ukazuju na to da su titri neutralizirajućih protutijela postignuti 1 mjesec nakon docjepljivanja cjepivom JCOVDEN poslije primarnog cijepljenja mRNA cjepivom usporedivi s onima nakon homolognog docjepljivanja mRNA cjepivom.

Starija populacija

Cjepivo JCOVDEN bilo je procijenjeno u osoba u dobi 18 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva JCOVDEN bila je konzistentna između starijih (≥ 65 godina) i mlađih osoba (18-64 godina).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva JCOVDEN u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nije se ocjenjivao genotoksičan ni kancerogeni potencijal cjepiva JCOVDEN. Ne očekuje se da će komponente ovog cjepiva imati genotoksičan ili kancerogeni potencijal.

Toksični učinci na reprodukciju i plodnost

Reproduktivna toksičnost i plodnost kod ženki ocjenjivale su se u kombiniranom ispitivanju embriofetalnog te prenatalnog i postnatalnog razvoja na kunićima. U tom je ispitivanju cjepivo JCOVDEN primijenjeno intramuskularnim putem ženkama kunića prvi put 7 dana prije parenja, u dozi koja je bila ekvivalentna dvostruko većoj od preporučene doze za ljude, nakon čega je ista doza primijenjena još dvaput tijekom razdoblja gestacije (tj. 6. i 20. dana gestacije). Nisu zabilježeni učinci na plodnost ženki, graviditet, embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi povezani s cjepivom. Kod ženki i njihovih fetusa te mladunčadi izmjereni su titri protutijela usmjerenih specifično na protein S virusa SARS-CoV-2, što ukazuje na prijenos majčinih protutijela na fetus tijekom gestacije. Nema dostupnih podataka o izlučivanju cjepiva JCOVDEN u mlijeko.

Osim toga, konvencionalno ispitivanje toksičnosti (ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza) cjepiva JCOVDEN u kunića nije otkrilo nikakve učinke na spolne organe mužjaka koji bi smanjili njihovu plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pakiranje od 10 bočica

2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HBCD)
citratna kiselina hidrat
etanol
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
polisorbat 80
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
trinatrijev citrat dihidrat
voda za injekcije

Pakiranje od 20 bočica

2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HBCD)
citratna kiselina hidrat
etanol
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
polisorbat 80
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovo se cjepivo ne smije miješati s drugim lijekovima niti razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine kada se čuva na temperaturi od -25°C do -15°C.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica se može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićena od svjetla, tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 11 mjeseci, pri čemu se ne smije prekoračiti rok valjanosti otisnut na pakiranju (EXP).

Nakon što se jednom odmrzne, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Za posebne mjere opreza pri čuvanju vidjeti dio 6.4.

Otvorena bočica (nakon prvog uvođenja igle u bočicu s cjepivom)

Kemijska i fizička stabilnost cjepiva u primjeni, uključujući i vrijeme prijevoza, dokazana je tijekom razdoblja od 6 sati na temperaturi od 2°C do 25°C. S mikrobiološkog stajališta poželjno je cjepivo primijeniti odmah nakon prvog uvođenja igle u bočicu; međutim, cjepivo se može čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C tijekom najviše 6 sati ili ostati na sobnoj temperaturi (od najviše 25°C) tijekom najviše 3 sata nakon prvog uvođenja igle. Nakon tih razdoblja čuvanje cjepiva u primjeni odgovornost je korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte i prevozite zamrznuto na temperaturi od -25°C do -15°C. Rok valjanosti kod čuvanja na temperaturi od -25°C do -15°C otisnut je na bočici i kutiji iza oznake „EXP“.

Kada se cjepivo čuva zamrznuto na temperaturi od -25°C do -15°C, cjepivo se može odmrzavati ili na temperaturi od 2°C do 8°C ili na sobnoj temperaturi:

- pri temperaturi od 2°C do 8°C: za odmrzavanje kutije od 10 ili 20' bočica bit će potrebno približno 13 sati, a za odmrzavanje pojedinačnih bočica bit će potrebno približno 2 sata.
- na sobnoj temperaturi (od najviše 25°C): za odmrzavanje kutije od 10 ili 20 bočica bit će potrebno približno 4 sata, a za odmrzavanje pojedinačnih bočica bit će potrebno približno 1 sat.

Cjepivo se može čuvati i u hladnjaku ili se može prevoziti, na temperaturi od 2°C do 8°C, tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 11 mjeseci, pri čemu se ne smije prekoračiti prvotni rok valjanosti (EXP). Kada se cjepivo prebacuje na čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C, na kutiji se mora zapisati novi, ažurirani rok valjanosti, a cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do isteka tog ažuriranog roka valjanosti. Prvotni rok valjanosti mora se prekrižiti. Cjepivo se može prevoziti i na temperaturi od 2°C do 8°C ako se primjenjuju odgovarajući uvjeti čuvanja (temperatura, vrijeme).

Nakon što se jednom odmrzne, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Čuvajte bočice u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvoreno cjepivo JCOVDEN stabilno je tijekom ukupno 12 sati na temperaturi od 9°C do 25°C. Iako se ta temperatura ne preporučuje ni za čuvanje ni za prevoženje cjepiva, navedena informacija može pomoći pri donošenju odluka o uporabi cjepiva u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja tijekom 11 mjeseci čuvanja na temperaturi od 2°C do 8°C.

Uvjete čuvanja nakon prvog uvođenja igle u bočicu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,5 ml suspenzije u višedoznoj bočici (staklo tipa I) s gumenim čepom (klorbutil čija je površina obložena fluoropolimerom), aluminijskim zaštitnim prstenom i plavim plastičnim zatvaračem. Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml.

Veličine pakiranja: 10 ili 20 višedoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

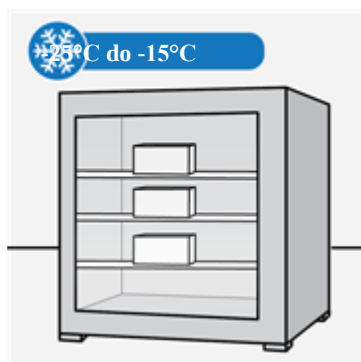
Upute za rukovanje i primjenu

Ovim cjepivom mora rukovati zdravstveni radnik služeći se aseptičnom tehnikom kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

- Cjepivo je spremno za upotrebu nakon što se odmrzne.
- Cjepivo se može isporučiti zamrznuto na temperaturi od -25°C do -15°C ili odmrznuto na temperaturi od 2°C do 8°C .
- Odmrznuto cjepivo nemojte ponovno zamrzavati.
- Bočice čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i bilježenja roka valjanosti pri čuvanju na različitim temperaturama, ako je to primjenjivo.

a. Čuvanje cjepiva nakon isporuke

AKO CJEPIVO PRIMITE ZAMRZNUTO NA TEMPERATURI OD -25°C do -15°C , možete ga:



ILI



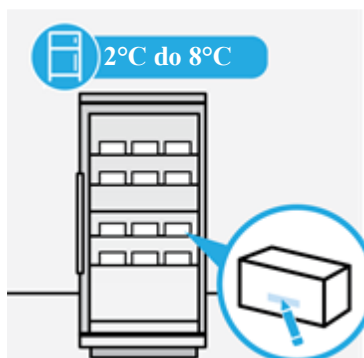
Čuvati u zamrzivaču

- Cjepivo se može čuvati i prenositi zamrznuto na temperaturi od -25°C do -15°C .
- Rok valjanosti za čuvanje u zamrzivaču otisnut je na bočici i kutiji iza oznake „EXP“ (vidjeti dio 6.4).

Čuvati u hladnjaku

- Cjepivo se može čuvati i prenositi na temperaturi od 2°C do 8°C , tijekom jednokratnog razdoblja od **najviše 11 mjeseci**, pri čemu se ne smije prekoračiti prvotni rok valjanosti (EXP).
- Kada se cjepivo prebacuje **u hladnjak, na temperaturu od 2°C do 8°C** , na kutiji se mora zapisati novi, ažurirani rok valjanosti, a cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do isteka tog ažuriranog roka valjanosti. **Prvotni rok valjanosti mora se prekrižiti** (vidjeti dio 6.4).

AKO CJEPIVO PRIMITE ODMRZNUTO NA TEMPERATURI OD 2°C do 8°C , morate ga čuvati u hladnjaku:



⚠ Nemojte ponovno zamrzavati cjepivo ako je isporučeno već odmrznuto na temperaturi od 2°C do 8°C.

Napomena: Ako je cjepivo isporučeno u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C, po primitku provjerite je li lokalni dobavljač naveo novi, ažurirani rok valjanosti. Ako ne možete pronaći novi datum isteka roka valjanosti (EXP), obratite se lokalnom dobavljaču da potvrdite rok valjanosti kod čuvanja u hladnjaku. Zapišite **novi rok valjanosti** na kutiju prije spremanja cjepiva u hladnjak. **Prvotni rok valjanosti mora se prekriti** (vidjeti dio 6.4).

b. Ako se cjepivo čuvalo zamrznuto, prije primjene odmrznite bočicu(e) ili u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

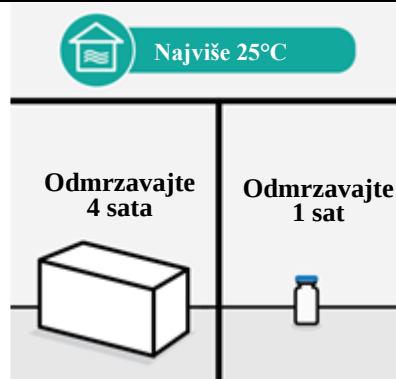


Odmrznite u hladnjaku

- Kada se cjepivo čuva zamrznuto na temperaturi od -25°C do -15°C, kutiji s 10 ili 20 bočica trebat će približno 13 sati da se odmrzne, a pojedinačnim bočicama trebat će približno 2 sata **na temperaturi od 2°C do 8°C**.
- Ako se cjepivo ne upotrijebi odmah, pogledajte upute u dijelu „Čuvati u hladnjaku“.
- Bočica se mora čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i bilježenja roka valjanosti pri čuvanju na različitim temperaturama, ako je to primjenjivo.

⚠ Odmrznuto cjepivo nemojte ponovno zamrzavati.

ILI



Odmrznite na sobnoj temperaturi

- Kada se cjepivo čuva zamrznuto na temperaturi od -25°C do -15°C, kutiju s 10 ili 20 bočica ili pojedinačne bočice treba odmrzavati na sobnoj temperaturi do najviše **25°C**.
- Za odmrzavanje pakiranja od 10 ili 20 bočica bit će potrebno približno **4 sata**.
- Za odmrzavanje pojedinačnih bočica bit će potreban približno **1 sat**.
- Cjepivo je stabilno tijekom ukupno **12 sati na temperaturi od 9°C do 25°C**. To nije preporučena temperatura za čuvanje ili prevoženje, no može pomoći pri donošenju odluka o uporabi cjepiva u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja.
- Ako se cjepivo ne upotrijebi odmah, pogledajte upute u dijelu „Čuvati u hladnjaku“.

⚠ Odmrznuto cjepivo nemojte ponovno zamrzavati.

c. Pregledajte bočicu i cjepivo

- JCOVDEN je bezbojna do svjetložuta te bistra do vrlo opalescentna suspenzija (pH 6 – 6,4).
- Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjena boje.
- Bočicu treba vizualno pregledati kako bi se utvrdilo ima li pukotina ili bilo kakvih odstupanja, kao što su dokazi neovlaštena otvaranja prije primjene.

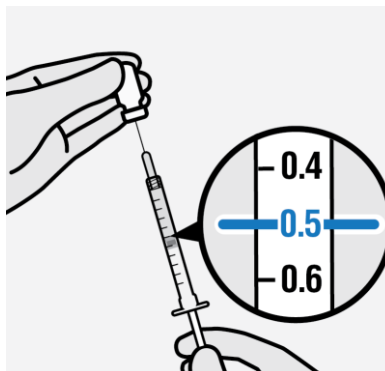
Ako se opazi bilo što od navedenoga, cjepivo se ne smije primijeniti.

d. Pripremite i primijenite cjepivo



Nježno zavrtite bočicu

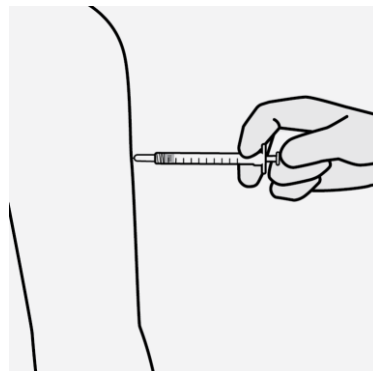
- Prije primjene doze cjepiva, zavrtite bočicu nježno **u uspravnom položaju tijekom 10 sekundi.**
- **Nemojte tresti bočicu.**



Izvacite 0,5 ml

- Služeći se sterilnom iglom i sterilnom štrcaljkom izvacite jednu dozu od **0,5 ml** iz višedozne bočice (vidjeti dio 4.2).

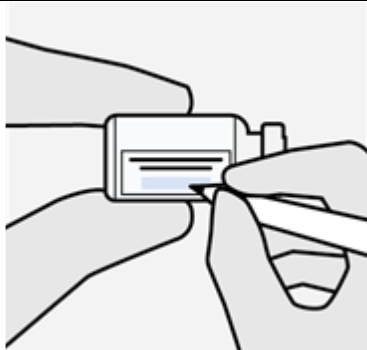
⚠ Iz višedozne bočice može se izvući najviše 5 doza.
Nakon što iz bočice izvučete 5 doza, bacite cjepivo koje preostane u njoj.



Injicirajte 0,5 ml

- Primijenite **isključivo intramuskularnom injekcijom** u deltoidni mišić nadlaktice (vidjeti dio 4.2).

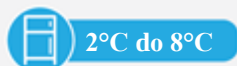
e. Čuvanje nakon prvog uvođenja igle



Zapišite datum i vrijeme kada bočicu treba baciti

- Nakon prvog uvođenja igle u bočicu, na naljepnici svake bočice zabilježite datum i vrijeme kada bočicu treba baciti.

⚠ Po mogućnosti upotrijebite cjepivo odmah nakon prvog uvođenja igle.



Čuvajte do 6 sati



- Nakon prvog uvođenja igle, cjepivo se može čuvati na temperaturi od **2°C do 8°C** tijekom **najviše 6 sati.**
- Cjepivo treba baciti ako se ne upotrijebi u tom roku.

ILI



Čuvajte do 3 sata



- Nakon prvog uvođenja igle, cjepivo se može čuvati na **sobnoj temperaturi (do najviše 25°C)** jednokratno tijekom **najviše 3 sata.** (Vidjeti dio 6.3).
- Cjepivo treba baciti ako se ne upotrijebi u tom roku.

f. Zbrinjavanje

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad. Potencijalna prolijevanja potrebno je dezinficirati sredstvima s virucidnim djelovanjem protiv adenovirusa.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1525/001
EU/1/20/1525/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. ožujka 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 03. siječnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. ožujka 2024.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.