

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JCOVDEN süstesuspensioon
COVID-19 vaktsiin (Ad26.COVS-S [rekombinantne])

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mitmeannuseline vial sisaldab 5 annust mahuga 0,5 ml.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:
SARS-CoV-2 ogavalgu glükoproteiini* kodeeriv 26. tüüpi adenoviirus (Ad26.COVS-S), vähemalt 8,92 log₁₀ infektsioosset ühikut (*Inf.U*).

* Toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil PER.C6 TetR rakuliinis.

Ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO-d).

Teadava toimet omavad abiained

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 2 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon (süstevedelik).

Värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni tugevalt pärlelav suspensioon (pH 6...6,4).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

JCOVDEN on näidustatud 18-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 viirusest põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

18-aastased ja vanemad isikud

Esmane vaktsineerimine

JCOVDEN manustatakse ühekordse 0,5 ml annusena, ainult intramuskulaarse süstena.

Tõhustusannus

18-aastastele ja vanematele isikutele võib JCOVDEN'i 0,5 ml tõhustusannuse (teise annuse) manustada intramuskulaarselt vähemalt 2 kuud pärast esmast vaktsineerimist (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1)

JCOVDEN'i tõhustusannuse (0,5 ml) võib manustada 18-aastastele ja vanematele isikutele heteroloogse tõhustusannusena pärast täielikku esmast vaktsineerimist mRNA-tüüpi COVID-19 vaktsiiniga või adenoviirusvektori põhise COVID-19 vaktsiiniga. Heteroloogse tõhustusannuse annustamisvahemik on sama nagu on heaks kiidetud esmaseks vaktsineerimiseks kasutatud vaktsiini tõhustusannuse puhul (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Lapsed

JCOVDEN'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 -aastast ei ole vaja annust kohandada. Vt ka lõigud 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

JCOVDEN on ainult intramuskulaarseks manustamiseks, eelistatult õlavarre deltalihasesse.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, intravenoosselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas teiste vaktsiinide ega ravimpreparaatidega.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist: vt lõik 4.4.

Juhised vaktsiini käsitlemiseks ja hävitamiseks: vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Anamneesis kinnitatud trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom (*thrombosis with thrombocytopenia syndrome*, TTS) pärast mis tahes COVID-19 vaktsiiniga vaktsineerimist (vt ka lõik 4.4).

Isikud, kellel on varem esinenud kapillaaride lekke sündroomi (*capillary leak syndrome*, CLS) episoodide (vt ka lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve. Pärast vaktsineerimist on soovitatav hoolikas jälgimine vähemalt 15 minuti jooksul.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaksineerimisega võib psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele esineda ärevusega seotud reaktsioone, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid. Oluline on rakendada ettevaatusabinõusid, vältimaks minestamisest põhjustatud vigastusi.

Samaaegsed haigused

Ägeda raske palavikulise haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaksineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või kerge palaviku korral ei pea vaksineerimist siiski edasi lükkama.

Hüübimishäired

- **Trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom.** Pärast vaksineerimist JCOVDEN'iga on väga harva täheldatud tromboosi esinemist koos trombotsütopeeniaga, millega mõnel juhul kaasnes veritsus. See hõlmab veenitromboosi raskeid juhte ebatavalistes kohtades, näiteks aju venoosiinuse tromboos (*cerebral venous sinus thrombosis*, CVST), kõhuõõne veenide tromboos, aga ka arteriaalne tromboos, samaaegselt koos trombotsütopeeniaga. On teatatud surmaga lõppenud juhtudest. Need juhud ilmnud esimese kolme nädala jooksul pärast vaksineerimist ja peamiselt alla 60-aastastel isikutel. Tromboosi kombinatsioon trombotsütopeeniaga nõuab erilist kliinilist käsitlust. Selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel peavad tervishoiutöötajad lähtuma kehtivatest juhenditest ja/või konsulteerima spetsialistidega (nt hematoloogid, koagulatsiooni spetsialistid). Isikutele, kellel on pärast vaksineerimist mis tahes COVID-19 vaktsiiniga esinenud trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom, ei tohi JCOVDEN'it manustada (vt ka lõik 4.3).
- **Venoosne trombemboolia.** Pärast vaksineerimist JCOVDEN'iga on harva täheldatud venooset trombembooliat (VTE) (vt lõik 4.8). Sellega peab arvestama suurenenud VTE riskiga isikute puhul.
- **Immuuntrombotsütopeenia.** Pärast vaksineerimist JCOVDEN'iga on väga harva teatatud väga väikese trombotsüütide arvuga (< 20 000/ μ l) immuuntrombotsütopeenia juhtudest, mis tavaliselt tekkisid esimese nelja nädala jooksul pärast JCOVDEN'i saamist. Siia kuulusid veritsusega juhud ning surmaga lõppenud juhud. Mõned neist juhtudest esinesid isikutel, kellel oli anamneesis immuuntrombotsütopeenia (ITP). Kui isikul on anamneesis ITP, peab enne vaksineerimist võtma arvesse trombotsüütide vähenemise riski, ning pärast vaksineerimist on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu.

Tervishoiutöötajad peavad olema tähelepanelikud trombemboolia ja/või trombotsütopeenia nähtude ja sümptomite suhtes. Vaksineeritavaid tuleb juhendada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui vaksineerimise järgselt ilmnevad sellised sümptomid, nagu hingeldus, rindkere valu, jalgade valu, jalgade turse või püsiv kõhuvalu. Lisaks peavad viivitamatult arsti poole pöörduma kõik, kellel esinevad vaksineerimise järgselt neuroloogilised sümptomid, sealhulgas tugevad või püsivad peavalud, krampid, vaimse seisundi muutused või ähmane nägemine, või kellel tekivad mõni päev hiljem vaksineerimiskohast erinevas nahapiirkonnas verevalumid (petehhiad).

Isikuid, kellel diagnoositakse trombotsütopeenia 3 nädala jooksul pärast vaksineerimist JCOVDEN'iga, peab aktiivselt uurima tromboosi nähtude suhtes. Samamoodi peab isikuid, kellel esineb tromboos 3 nädala jooksul pärast vaksineerimist, hindama trombotsütopeenia suhtes.

Verejooksu oht intramuskulaarse manustamise korral

Sarnaselt teiste intramuskulaarsete süstetega tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad antikoaguleerivat ravi või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), sest neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist esineda veritsus või tekkida verevalum.

Kapillaaride lekke sündroom

Esimestel päevadel pärast JCOVDEN'iga vaksineerimist on väga harva teatatud kapillaaride lekke sündroomi (CLS) juhtudest, mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Teatatud on kapillaaride lekke sündroomist anamneesis. Kapillaaride lekke sündroom on harvaesinev häire, millele on iseloomulikum peamiselt jäsemete äge turse, hüpotensioon, hemokontsentratsioon ja hüpoalbumineemia. Pärast vaksineerimist tekkinud kapillaaride lekke sündroomi ägeda episoodiga patsiendid vajavad kiiret diagnoosi ja ravi. Tavaliselt on vajalik toetav intensiivravi. Inimesi, kellel on teadaolevalt anamneesis kapillaaride lekke sündroom, ei tohi selle vaktsiiniga vaksineerida. Vt ka lõik 4.3.

Guillaini-Barré sündroom ja transversaalne müeliit

Pärast JCOVDEN'iga vaksineerimist on väga harva teatatud Guillaini-Barré sündroomist (GBS) ja transversaalsest müeliidist (TM). Tervishoiutöötajad peavad olema tähelepanelikud GBS-i ja TM-i nähtude ja sümptomite esinemise osas, et tagada õige diagnoos, selleks et alustada adekvaatset toetavat hooldust ja ravi, ning et välistada muud põhjused.

Müokardiit ja perikardiit

Pärast vaksineerimist JCOVDEN'iga esineb suurenenud risk müokardiidi ja perikardiidi tekkeks (vt lõik 4.8). Need seisundid võivad areneda juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ning on enamasti ilmnunud 14 päeva jooksul. Neid seisundeid on täheldatud väga harva, sagedamini meestel, kes on nooremad kui 40-aastased.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaksineerituid tuleb juhendada, et nad pöörduksid kohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaksineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, nagu (äge ja püsiv) valu rinnus, hingeldus või palpitatsioonid. Neid seisundeid diagnoosides ja ravides peavad tervishoiutöötajad järgima juhendeid ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Raskete kõrvaltoimete risk pärast tõhustusannuse manustamist

Raskete kõrvaltoimete (nt koagulatsioonihäired, sh trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom, kapillaaride lekke sündroom, Guillaini-Barré sündroom, müokardiit ja perikardiit) riski pärast JCOVDEN'i tõhustusannuse manustamist ei ole veel kirjeldatud.

Immuunpuudulikkusega isikud

Vaktsiini efektiivsust, ohutust ja immunogeensust ei ole hinnatud immuunpuudulikkusega isikutel, kaasa arvatud neil, kes saavad immunosupressiivset ravi. JCOVDEN'i efektiivsus võib immuunpuudulikkusega isikutel olla vähenenud.

Kaitse kestus

Vaktsiiniga saadud kaitse kestus ei ole teada, sest seda alles piiritletakse käimasolevates kliinilistes uuringutes.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Kaitse algab ligikaudu 14 päeva pärast vaksineerimist. Sarnaselt kõigi vaktsiinidega ei pruugi vaksineerimine JCOVDEN'iga anda kaitset kõigile vaksineeritutele (vt lõik 5.1).

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Etanool

Ravim sisaldab 2 mg alkoholi (etanool) ühes 0,5 ml annuses. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. JCOVDEN'i samaaegset manustamist teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

JCOVDEN'i kasutamise kogemus rasedatel naistel on piiratud. JCOVDEN'iga läbi viidud loomkatsed ei viita otsestele ega kaudsetele rasedust, embrüo-loote arengut, poegimist ega postnataalset arengut mõjutavatele kahjulikele toimetele (vt lõik 5.3).

JCOVDEN'i manustamist raseduse ajal tohib kaaluda vaid juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üles mis tahes võimalikud riskid emale ja lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas JCOVDEN eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

JCOVDEN ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõned lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimed võivad siiski ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esmane vaktsineerimine (esmane koondanalüüs)

JCOVDEN'i ohutust hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringute COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 ja COV3009 topeltpimedada faasi andmete esmases koondanalüüsis. JCOVDEN'i vähemalt ühe annusega vaktsineeriti esmaselt kokku 38 538 täiskasvanut vanuses 18 ja enam aastat. Isikute vanuse mediaan oli 52 aastat (vahemik 18...100 aastat). Esmases koondanalüüsis oli jälgimisperioodi mediaan JCOVDEN'i saanud isikutel ligikaudu 4 kuud pärast esmase vaktsineerimise lõpetamist. 6136 JCOVDEN'it saanud täiskasvanu kohta on olemas ohutusandmed pikema jälgimisperioodi – ≥ 6 kuu kohta.

Esmases koondanalüüsis kõige sagedamini teatatud paikne kõrvaltoime oli süstekoha valu (54,3%). Kõige sagedamad süsteemsed kõrvaltoimed olid väsimus (44,0%), peavalu (43,0%), lihasevalu

(38,1%) ja iiveldus (16,9%). Pürekasiat (määratletud kehatemperatuurina $\geq 38,0$ °C) täheldati 7,2% uuritavatest. Enamik kõrvaltoimeid olid raskuselt kerged kuni mõõdukad. Uuringute lõikes tekkis enamik kõrvaltoimeid 1...2 päeva jooksul pärast vaktsineerimist ning need olid kestuselt lühiajalised (1...2 päeva).

Reaktogeensus oli üldjuhul kergem ja sellest teatati väiksema esinemissagedusega vanematel täiskasvanutel.

Ohutusprofiil oli üldiselt ühtlane uuritavate lõikes, kellel uuringueelselt oli või ei olnud tõendatud SARS-CoV-2 infektsioon. Kokku 10,6% JCOVDEN'i saanud isikutest olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes positiivsed (põhinedes seroloogilisel või RT-PCR uuringul).

Tõhustusannus (teine annus) pärast esmast vaktsineerimist JCOVDEN'iga

Ligikaudu 2 kuud pärast esmast vaktsineerimist manustatud JCOVDEN'i tõhustusannuse (teise annuse) ohutust hinnati käimasolevas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (COV3009). Täielikus analüüsivalimis (*full analysis set*, FAS) osalenud 15 708 täiskasvanust vanuses 18 või enam aastat, kellele manustati JCOVDEN'i üks annus, said topeltpimedas faasis teise annuse kokku 8646 isikut.

Vähemalt 6 kuud pärast esmast vaktsineerimist manustatud JCOVDEN'i tõhustusannuse (teise annuse) ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas II faasi uuringus (COV2008 1. kohort, N = 330).

Üldiselt oli eeldatav kõrvaltoimete profiil homoloogse tõhustusannuse puhul sarnane sellega, mida täheldati pärast esimest annust. Uusi ohutusalseid signaale ei tuvastatud.

Tõhustusannus pärast esmast vaktsineerimist mRNA-tüüpi COVID-19 vaktsiiniga

Kokku oli 3 kliinilises uuringus (sh 2 sõltumatut uuringut) tehtud ligikaudu 500 täiskasvanule esmane vaktsineerimine 2 annuse mRNA-tüüpi COVID-19 vaktsiiniga ning neile manustati JCOVDEN'i ühekordne tõhustusannus vähemalt 3 kuud pärast esmast vaktsineerimist (uuringud COV2008, COV-BOOST ja DMID 21-0012). Uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud. Siiski täheldati pärast heteroloogse tõhustusannuse manustamist suundumust paiksete ja süsteemsete kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskuse suurenemisele võrreldes JCOVDEN'i homoloogse tõhustusannusega.

Tõhustusannus pärast esmast vaktsineerimist adenoviirusvektori põhise COVID-19 vaktsiiniga

JCOVDEN'i heteroloogse tõhustusannuse ohutust hinnati uuringus COV-BOOST pärast esmast vaktsineerimist adenoviirusvektori põhise COVID-19 vaktsiiniga. Uuritavatele manustati 2 annust Vaxzevria't (N = 108), millele järgnes JCOVDEN'i tõhustusannus 77 päeva pärast teist annust (mediaan; IQR: 72...83 päeva). Uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esmases koondanalüüsis täheldatud või turuletulekujärgselt teatatud ravimi kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside alusel. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati pärast JCOVDEN'iga vaksineerimist

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired				Lümfadenopaatia		Immuun-trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired				Urtikaaria; ülitundlikkus ^a		Anafülaksia ^b
Närvisüsteemi häired	Peavalu		Pööritudunne; treemor	Paresteesia; hüpoesteesia; näohalvatus (sh Belli paralüüs)	Guillaini-Barré sündroom	Transversaalne müeliit
Kõrva ja labürindi kahjustused				Tinnitus		
Südame häired						Müokardiit, perikardiit
Vaskulaarsed häired				Venoosne tromboos	Tromboos koos trombotsütopeeniaga	Kapillaaride lekkesündroom; naha väikeste veresoonte vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Köha; orofarüngeaalne valu; aevastamine			
Seedetrakti häired	Iiveldus		Kõhulahtisus; oksendamine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve	Hüperhidroos		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia		Artralgia; lihaskrampid; seljavalu; valu jäsemes			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu; väsimus	Püreeksia; süstekoha erüteem; süstekoha turse; külmavärinad	Halb enesetunne; jõuetus			

^a Ülitundlikkus viitab naha ja nahaaluskoe allergilistele reaktsioonidele.

^b Juhud, millest on teatatud käimasolevas avatud uuringus Lõuna-Aafrikas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu ja lisada partii/Lot number, kui see on kättesaadav.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. I/II faasi uuringutes, milles manustati suurem annus (kuni 2-kordne), oli JCOVDEN samuti hästi talutav, kuigi vaksineeritud isikutel teatati suurenenud reaktogeensusest (suurenenud vaksineerimiskoha valu, väsimus, peavalu, lihasevalu, iiveldus ja püreeksia).

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsiendi elulisi näitajaid ja leevendada võimalikke sümptomeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: COVID-19, viirusvektor, mittereplitseeruv, ATC-kood: J07BN02

Toimemehhanism

JCOVDEN on monovalentne vaktsiin, mis koosneb ühest rekombinantsest, mittereplitseeruvast inimese 26. tüüpi adenoviiruse vektorist, mis kodeerib täispikka stabiliseeritud struktuuriga SARS-CoV-2 ogavalk glükoproteiini (S). Pärast manustamist ekspresseeritakse transientselt SARS-CoV-2 S-glükoproteiini, mis stimuleerib S-antigeeni vastaseid neutraliseerivaid ning teisi funktsionaalseid S-spetsiifilisi antikehasid ja rakulisi immuunvastuseid, mis võivad aidata kaasa kaitsle COVID-19 eest.

Kliiniline efektiivsus

Efektiivsus pärast esmast vaksineerimist ühekordse annusega

Esmane analüüs

Ameerika Ühendriikides, Lõuna-Aafrikas ja Ladina-Ameerika riikides toimunud mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedaga platseebokontrolliga III faasi uuringu (COV3001) (andmete sulgemise kuupäev 22. jaanuar 2021) esmasel analüüsil hinnati JCOVDEN'i ühekordse annusega esmase vaksineerimise efektiivsust, ohutust ja immunogeensust COVID-19 ennetamisel 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Uuringust välistati isikud, kellel oli immuunsüsteemi funktsiooni häireid tulenevalt nende kliinilisest seisundist, isikud, kes on saanud immunosupressiivset ravi viimase 6 kuu jooksul, samuti rasedad naised. Stabiilse HIV-infektsiooniga ravi saavaid isikuid uuringust ei välistatud. Müügiloaga vaktsiine, välja arvatud elusvaktsiine, oli lubatud manustada rohkem kui 14 päeva enne või rohkem kui 14 päeva pärast uuringuvaktsiini manustamist. Müügiloaga nõrgestatud elusvaktsiine oli lubatud manustada rohkem kui 28 päeva enne või rohkem kui 28 päeva pärast uuringuvaktsiini manustamist.

Kokku 44 325 isikut randomiseeriti paralleelrühmadesse suhtega 1:1 saama kas JCOVDEN'it intramuskulaarse süstena või platseebot. Kokku 21 895 täiskasvanule manustati JCOVDEN'it ja 21 888 täiskasvanut sai platseebot. Uuritavaid jälgiti pärast vaksineerimist jälgimisperioodi kestuse mediaaniga ligikaudu 2 kuud.

Esmase efektiivsuse analüüsi populatsioon suurusega 39 321 isikut hõlmas 38 059 uuringueelselt SARS-CoV-2 seronegatiivset isikut ja 1262 teadmata seroloogilise staatusega isikut.

Demograafilised ja uuringueelsed omadused olid JCOVDEN'it ja platseebot saanud isikutel sarnased. Esmase efektiivsuse analüüsi populatsioonis oli JCOVDEN'it saanud isikute vanuse mediaan 52,0 aastat (vahemik: 18...100 aastat); 79,7% (N = 15 646) isikutest olid 18...64-aastased [20,3% (N = 3984) vanuses 65 või enam ja 3,8% (N = 755) vanuses 75 või enam]; 44,3% isikutest olid naised; 46,8% olid Põhja-Ameerikast (Ameerika Ühendriigid), 40,6% Ladina-Ameerikast ja 12,6% Lõuna-Aafrikast (Lõuna-Aafrika). Kokku 7830 (39,9%) isikul oli uuringueelselt vähemalt üks olemasolev kaasuv haigus, mida seostati raskeks COVID-19-ks progresseerumise suurenenud riskiga. Kaasuvate haiguste hulka kuulusid rasvumus, mis defineeriti kui KMI ≥ 30 kg/m² (27,5%); hüpertensioon (10,3%); 2. tüüpi diabeet (7,2%); stabiilne / hästi ravile alluv HIV-infektsioon (2,5%); tõsine südamehaigus (2,4%) ja astma (1,3%). Muid kaasuvaid haigusi esines $\leq 1\%$ isikutest.

COVID-19 juhud kinnitati molekulaarselt kesklaboris SARS-CoV-2 viiruse RNA analüüsi positiivse tulemuse alusel polümeraasahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) põhise testi abil. Vaktsiini üldine efektiivsus ja efektiivsus põhiliste vanuserühmade järgi on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini COVID-19^b vastase efektiivsuse analüüs SARS-CoV-2 seronegatiivsetel täiskasvanutel - esmase efektiivsuse analüüsi populatsioon pärast ühekordset annust

Alarühm	JCOVDEN N = 19 630		Platseebo N = 19 691		Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^c
	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi- aastad	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi- aastad	
14 päeva pärast vaktsineerimist					
Kõik isikud^a	116	3116,6	348	3096,1	66,9 (59,0; 73,4)
18...64-aastased	107	2530,3	297	2511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65-aastased ja vanemad	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75-aastased ja vanemad	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 päeva pärast vaktsineerimist					
Kõik isikud^a	66	3102,0	193	3070,7	66,1 (55,0; 74,8)
18...64-aastased	60	2518,7	170	2490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65-aastased ja vanemad	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75-aastased ja vanemad	0	106,4	3	98,1	–

^a Esmane kaastulemusnäitaja, nagu on määratletud protokollis.

^b Sümptomaatiline COVID-19 eeldab RT-PCR testi positiivset tulemust ja vähemalt ühte respiratoorset nähtu või sümptomit või 2 muud süsteemset nähtu või sümptomit, nagu on määratletud protokollis.

^c „Kõigi isikute“ usaldusintervallid on kohandatud mitmesuse testimise I tüüpi veakontrolli rakendamiseks. Vanuserühmade usaldusintervallid on esitatud kohandamata.

Vaktsiini efektiivsust raske COVID-19 vastu kirjeldatakse allpool tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini raske COVID-19^a vastase efektiivsuse analüüs SARS-CoV-2 seronegatiivsetel täiskasvanutel - esmase efektiivsuse analüüsi populatsioon pärast ühekordset annust

Alarühm	JCOVDEN N = 19 630		Platseebo N = 19 691		Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^b
	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi- aastad	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi- aastad	
14 päeva pärast vaktsineerimist					
Raske	14	3125,1	60	3122,0	76,7 (54,6; 89,1)
28 päeva pärast vaktsineerimist					
Raske	5	3106,2	34	3082,6	85,4 (54,2; 96,9)

^a Rasked COVID-19 juhud määratles lõplikult sõltumatu hindamiskomitee, kes määras kindlaks ka haiguse raskusastme vastavalt FDA juhendis antud määratlusele.

^b Usaldusintervallid kohandati mitmesuse testimise I tüüpi veakontrolli rakendamiseks.

JCOVDEN'i rühmas vs. platseeborühmas esinenud vastavalt 14 vs. 60 rasket juhust algusega vähemalt 14 päeva pärast vaktsineerimist hospitaliseeriti 2 vs. 6 isikut. Suri kolm isikut (kõik platseeborühmas). Enamik ülejäänud rasketest juhtudest vastasid ainult hapnikusaturatsiooni (SpO₂) kriteeriumi järgi raskele haigusele ($\leq 93\%$ toaõhus).

Topeltpimeda faasi lõpus viidi läbi ajakohastatud efektiivsuse analüüs (andmete sulgemise kuupäev 09. juuli 2021) koos täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis kogunesid platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperiodil kestuse mediaaniga kuni 4 kuud pärast JCOVDEN'i ühekordse annuse manustamist.

Tabel 4: Vaktsiini efektiivsuse analüüs sümptomaatilise^a ja raske^b COVID-19 suhtes – 14 päeva ja 28 päeva pärast ühekordset annust

Tulemusnäitaja ^c	JCOVDEN		Platseebo		Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
	N = 19 577 ^d		N = 19 608 ^d		
	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi-aastad	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi-aastad	
14 päeva pärast vaktsineerimist					
<i>Sümptomaatiline COVID-19</i>	484	6685,6	1067	6440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18...64-aastased	438	5572,0	944	5363,6	55,3 (49,9; 60,2)
65-aastased ja vanemad	46	1113,6	123	1076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75-aastased ja vanemad	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)
<i>Raske COVID-19</i>	56	6774,6	205	6625,2	73,3 (63,9; 80,5)
18...64-aastased	46	5653,8	175	5531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65-aastased ja vanemad	10	1120,8	30	1093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75-aastased ja vanemad	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
28 päeva pärast vaktsineerimist					
<i>Sümptomaatiline COVID-19</i>	433	6658,4	883	6400,4	52,9 (47,1; 58,1)
18...64-aastased	393	5549,9	790	5330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65-aastased ja vanemad	40	1108,5	93	1069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75-aastased ja vanemad	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
<i>Raske COVID-19</i>	46	6733,8	176	6542,1	74,6 (64,7; 82,1)
18...64-aastane	38	5619,2	150	5460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65-aastased ja vanemad	8	1114,6	26	1081,6	70,1 (32,1; 88,3)
75-aastased ja vanemad	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)

^a Sümptomaatiline COVID-19 eeldab positiivset RT-PCR testi vastust ja vähemalt 1 respiratoorse nähu või sümptomi olemasolu või 2 teise süsteemse nähu või sümptomi olemasolu, nagu oli määratletud protokollis.

^b Raskete COVID-19 juhtude lõpliku hindamise tegi sõltumatu hindamiskomitee, kes määras ka haiguse raskusastme vastavalt FDA juhendis antud määratlusele.

^c Protokolliga määratletud kaastulemusnäitaja.

^d Protokollijärgne efektiivsuse populatsioon

Pärast 14. vaksineerimisele järgnevat päeva oli hospitaliseeritud vastavalt 18 ja 74 molekulaarselt kinnitatud COVID-19-ga juhuga patsienti JCOVDEN'i ja platseeborühmas, mis annab vaktsiini efektiivsuseks 76,1% (kohandatud 95% CI: 56,9; 87,7). Kokku 5 juhul JCOVDEN'i rühmas ja 17 juhul platseeborühmas vajas patsient ravi intensiivraviosakonnas ning 4 juhul JCOVDEN'i ja 8 juhul platseeborühmas vajas patsient mehaanilist ventileerimist.

Vaktsiini efektiivsus asümptomaatiliste infektsioonide suhtes vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist oli 28,9% (95% CI: 20,0; 36,8) ja kõigi SARS-CoV-2 infektsioonide suhtes oli 41,7% (95% CI: 36,3; 46,7).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alamrühma analüüsis näidati sarnaseid efektiivsuse punktnäitajaid meessoost ja naissoost uuritavatel, samuti uuritavatel, kellel kas esinesid või puudusid raske COVID-19 riskiga seotud kaasuvad haigused.

Kokkuvõtte vaktsiini efektiivsusest tüvevariantide järgi on esitatud allpool tabelis 5:

Tabel 5. Kokkuvõtte vaktsiini efektiivsusest sümptomaatilise^a ja raske^b COVID-19 suhtes tüvevariantide järgi pärast ühekordset annust

Variant	Algus	Raskus	
		Vaktsiini efektiivsus sümptomaatilise COVID-19 suhtes, % (95% CI)	Vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 suhtes, % (95% CI)
Referents	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	67,5% (56,1; 76,2)	88,5% (67,7; 97,0)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	58,9% (43,4; 70,5)	89,6% (66,3; 98,0)
Alfa (B.1.1.7)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beeta (B.1.351)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	51,9% (19,1; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gamma (P.1/P.1.x/P.1.x.x)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	37,2% (15,2; 53,7)	62,4% (19,4; 83,8)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	37,3% (15,4; 53,8)	62,6% (19,9; 83,9)
Dzeeta (P.2)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	64,6% (47,7; 76,6)	91,1% (38,8; 99,8)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	64,0% (43,2; 77,7)	87,9% (9,4; 99,7)
Müü (B.1.621/B.1.621.1)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	31,9% (-3,3; 55,5)	80,4% (41,6; 95,1)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	32,0% (-3,1; 55,6)	80,6% (42,0; 95,2)
Lambda (C.37/C.37.1)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	11,2% (-34,6; 41,6)	60,9% (-35,6; 91,0)
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	11,4% (-34,3; 41,7)	61,1% (-34,7; 91,1)
Delta (B.1.617.2/AY.x)	Vähemalt 14 päeva pärast vaksineerimist	3,7% (-145,0; 62,1)	NE* NE*
	Vähemalt 28 päeva pärast vaksineerimist	3,9% (-144,5; 62,2)	NE* NE*

	Vähemalt 14 päeva pärast vaktsineerimist	73,0% (65,4; 79,2)	81,4% (59,8; 92,5)
Teised	Vähemalt 28 päeva pärast vaktsineerimist	69,0% (59,3; 76,6)	75,7% (46,2; 90,3)

^a Sümptomaatiline COVID-19 eeldab positiivset RT-PCR testi vastust ja vähemalt 1 respiratoorse nähu või sümptomi olemasolu või 2 muu süsteemse nähu või sümptomi olemasolu, nagu oli määratletud protokollis.

^b Raskete COVID-19 juhtude lõpliku hindamise tegi sõltumatu hindamiskomitee, kes määras ka haiguse raskusastme vastavalt FDA juhendis antud määratlusele.

* Kui tulemusnäitaja puhul esineb alla 6 juhu, siis VE ei näidata. NE = ei ole hinnatav.

Kahe JCOVDEN'i annuse efektiivsus manustamisel 2-kuulise intervalliga

Mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringu (COV3009) lõplik analüüs (andmete sulgemise kuupäev 25. juuni 2021) viidi läbi Põhja- ja Ladina-Ameerikas, Aafrikas, Euroopas ja Aasias, et hinnata 56-päevase intervalliga manustatud kahe JCOVDEN'i annuse efektiivsust, ohutust ja immunogeensust. Uuringust välistati isikud, kellel esines haigusest tingitud immuunsüsteemi funktsiooni häireid, isikud, kes olid 6 kuu jooksul saanud immunosupressiivset ravi, samuti rasedad naised. Stabiilse HIV-infektsiooniga ravi saavaid isikuid uuringust ei välistatud. Müügiloaga vaktsiine (välja arvatud elusvaktsiinid) oli lubatud manustada rohkem kui 14 päeva enne või rohkem kui 14 päeva pärast uuringuvaktsiini. Müügiloaga nõrgestatud elusvaktsiine oli lubatud manustada rohkem kui 28 päeva enne või rohkem kui 28 päeva pärast uuringuvaktsiini.

Uuringu topeltpimedas faasis randomiseeriti kokku 31 300 isikut. Kokku 14 492 isikut (46,3%) kaasati protokollijärgsesse efektiivsuse populatsiooni (7484 isikut said JCOVDEN'it ja 7008 isikut said platseebot). Uuritavaid jälgiti mediaanselt 36 päeva jooksul (vahemik: 0...172 päeva) pärast vaktsineerimist.

Vähemalt kaks annust JCOVDEN'it ja platseebot saanud isikute demograafilised ja uuringueelsed omadused olid sarnased. Esmases efektiivsuse analüüsi populatsioonis oli kaks annust JCOVDEN'it saanud isikute vanuse mediaan 50,0 aastat (vahemik: 18...99 aastat); 87,0% (N = 6512) isikutest olid 18...64-aastased [sh 13,0% (N = 972) 65-aastased või vanemad ning 1,9% (N = 144) 75-aastased või vanemad]; 45,4% isikutest olid naissoost; 37,5% pärines Põhja-Ameerikast (Ameerika Ühendriigid), 51,0% Euroopast (sh Ühendkuningriik), 5,4% Lõuna-Aafrikast, 1,9% Filipiinidelt ja 4,2% Ladina-Ameerikast. Kokku 2747 (36,7%) isikul oli uuringueelselt vähemalt üks kaasuv haigus, mis oli seotud suurenenud riskiga raske COVID-19 tekkeks. Kaasuvate haiguste hulka kuulusid: rasvumus, määratletud kui KMI ≥ 30 kg/m² (24,6%), hüpertensioon (8,9%), uneapnoe (6,7%), 2. tüüpi diabeet (5,2%), tõsised südamehaigused (3,6%), astma (1,7%) ja stabiilne / hästi kontrollitud HIV-infektsioon (1,3%). Teisi kaasuvaid haigusi esines $\leq 1\%$ -l isikutest.

Vaktsiini efektiivsus sümptomaatilise COVID-19 suhtes ja raske COVID-19 suhtes on esitatud allpool tabelis 6:

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsuse analüüs sümptomaatilise^a ja raske^b COVID-19 suhtes – 14 päeva pärast tõhustusannust (teist annust)

Tulemusnäitaja	JCOVDEN N = 7484 ^c		Platseebo N = 7008 ^c		Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^d
	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi- aastad	COVID-19 juhud (n)	Patsiendi- aastad	
Sümptomaatiline COVID-19	14	1730,0	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Raske COVID-19	0	1730,7	8 ^e	1598,9	100 (32,6; 100,0)

- ^a Süмптоomaatiline COVID-19 eeldab positiivset RT-PCR testi vastust ja vähemalt 1 respiratoorse nähu või sümptomi olemasolu või 2 muu süsteemse nähu või sümptomi olemasolu, nagu oli määratletud protokollis.
- ^b Raskete COVID-19 juhtude lõpliku hindamise tegi sõltumatu hindamiskomitee, kes määras ka haiguse raskusastme vastavalt FDA juhendis antud määratlusele.
- ^c Protokollijärgne efektiivsuse populatsioon.
- ^d Usaldusintervalle kohandati I tüüpi veakontrolli rakendamiseks mitmesuse suhtes testimisel.
- ^e Intensiivraviosakonda võeti ravile üks raske haigusega isik 8-st

Nende variantide, mille puhul oli olemas piisaval arvul juhtusid oluliste järelduste tegemiseks (Alfa [B.1.1.7]) ja Müü [B.1.621/B.1.621.1]), lõpliku analüüsi tulemused näitavad, et pärast JCOVDEN'i esimest annust oli efektiivsus 14 päeva pärast annustamist (15. päev kuni 56. päev) nende kahe variandi puhul vastavalt 73,8% [95% CI: 49,7; 87,4] ja 38,6% [95% CI: -43,9; 75,1]. Pärast teist annust (≥ 71 päeva) oli efektiivsus Alfa ja Müü suhtes vastavalt 83,7% [95% CI: 43,8; 97,0] ja 53,9% [95% CI: -48,0; 87,6]. Oli vaid 7 Delta tüve juhtu (JCOVDEN'i rühmas 4 ja platseeborühmas 3 juhtu). Jälgimisperioodil 14 päeva pärast tõhustusannust (≥ 71 päeva) ei olnud referentstüve juhtusid ei JCOVDEN'i ega ka platseeborühmas.

Vaktsiini efektiivsus asümptomaatiliste infektsioonide suhtes vähemalt 14 päeva pärast teist vaktsineerimist oli 34,2% (95% CI: -6,4; 59,8).

Tõhustusannuse (teise annuse) immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist JCOVDEN'iga

Peab märkima, et kaitse immuunkorrelaati ei ole kindlaks tehtud. II faasi uuringus (COV2001) said isikud vanuses 18...55 aastat ja 65 või enam aastat JCOVDEN'i tõhustusannuse ligikaudu 2 kuud pärast esmast vaktsineerimist. Immunogeensusu hindamiseks mõõdeti SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 tüve vastaseid neutraliseerivaid antikehasid kvalifitseeritud metsikut tüüpi viiruse neutraliseerimisuringu abil (*wild-type virus neutralisation assay*, wtVNA). Immunogeensusandmed saadi 39 isikult, kellest 15 olid 65-aastased või vanemad; andmed on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. SARS-CoV-2 neutraliseerimine, metsikut tüüpi VNA-VICTORIA/1/2020* (IC₅₀), uuring COV2001, 1. rühm, protokollijärgne immunogeensusu alamrühm**

	Ravieelne (1. päev)	28 päeva pärast esmast vaktsineerimist (29. päev)	Tõhustus- annusele eelnev annus (57. päev)	14 päeva pärast tõhustus- annust (71. päev)	28 päeva pärast tõhustus- annust (85. päev)
N	38	39	39	39	38
Geomeetriline keskmise tiiter (95% CI)	<LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	514 (357; 740)	424 (301; 597)
Kordse suurenemise geomeetriline keskmise (95% CI), võrreldes tõhustusannuse eelsega	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,0)	1,8 (1,4; 2,4)

LLOQ = alumine määramispiir

* Victoria/1/2020 tüvi on referentstüvi

** PPI rühm: protokollijärgne immunogeensuspopulatsioon hõlmab kõiki randomiseeritud ja vaktsineeritud isikuid, kelle kohta on olemas immunogeensusu andmed, välja arvatud isikud, kelle puhul suured kõrvalekalded põhiprotokollist võivad eeldatavasti mõjutada immunogeensusu tulemusi. Lisaks välistati analüüsist testimaterjal, mis võeti pärast vaktsineerimise vahelejäämist või isikutelt, kellelt leiti sõeluuringuga loodusliku SARS-CoV-2 infektsioon (kui see on kohaldatav).

SARS-CoV-2 referentstüve vastaste neutraliseerivate antikehade (wtVNA) ja S-seonduvate antikehade (immunoensüümanalüüs) sisalduse suurenemist võrreldes tõhustusannuse eelse tasemega täheldati ka uuringutes COV1001, COV1002 ja COV2001 piiratud arvul osalejatel pärast tõhustusannuse manustamist 2, 3 ja 6 kuud hiljem. Üldiselt suurenesid geomeetrilised keskmised tiitrid (*geometric*

mean titres, GMT-d) tõhususannuse eelselt tasemelt kuni 1 kuu pärast tõhususannust neutraliseerivate antikehade puhul 1,5...4,4 korda ning seonduvate antikehade tiitrid 2,5...5,8 korda. 4 kuud pärast 2-kuulise intervalliga tehtud tõhususannust täheldati antikehade taseme kahekordset vähenemist võrreldes sellega, mida mõõdeti 1 kuu pärast 2-kuulise intervalliga tehtud tõhususannust. Antikehade tasemed sarnasel ajahetkel olid siiski suuremad võrreldes antikehade tasemetega pärast ühekordset annust. Need andmed toetavad tõhususannuse efektiivsust manustamisel pärast 2 või enama kuu möödumist esmasest vaksineerimisest.

Tõhususannuse immunogeensus pärast esmast vaksineerimist mRNA-tüüpi COVID-19 vaktsiiniga

Uuring COV-BOOST on mitmekeskuseline randomiseeritud uurija poolt algatatud II faasi uuring (NCT73765130), mis viidi läbi Ühendkuningriigis COVID-19 vastase tõhususvaksineerimise hindamiseks. Uuritavad olid täiskasvanud vanuses 30 aastat või vanemad. Uuritavate kohordile manustati kaks Comirnaty annust (N = 89), millele järgnes JCOVDEN'i tõhususannus. Teise ja tõhususannuse vahelise intervalli mediaan (IQR) oli 106 (91...144) päeva. Nagu täheldati 28. päeval, tõhustas JCOVDEN seonduvate (N = 88), pseudoviirust neutraliseerivate (N = 77) ja metsikut tüüpi neutraliseerivate antikehade vastuseid (N = 21) referentstüve suhtes. 84. päeval pärast tõhususannuse manustamist olid GMT-d jätkuvalt suuremad võrreldes tõhususannuse eelsete väärtustega. Veelgi enam, JCOVDEN tõhustas pseudoviirust neutraliseerivate antikehade vastuseid Delta variandi suhtes, hinnatuna 28. päeval (N = 89).

Ameerika Ühendriikides läbi viidud sõltumatus I/II faasi avatud kliinilises uuringus DMID 21-0012 (NCT04889209) hinnati JCOVDEN'i heteroloogset tõhususannust. Valimi piiratud suuruse tõttu on täheldatud erinevused üksnes kirjeldava iseloomuga. JCOVDEN'i tõhususannus manustati täiskasvanutele, kes olid esmaselt täielikult vaksineeritud kas Spikevax'i 2-annuselise seeriaga või Comirnaty 2-annuselise seeriaga vähemalt 12 nädalat enne uuringusse kaasamist (keskmine intervall [vahemik] 20 [13...26] ja 21 [12...41] nädalat vastavalt pärast Spikevax'i või Comirnaty manustamist) ning kellel ei olnud anamneesis SARS-CoV-2 infektsiooni. Nagu täheldati 15 päeva pärast tõhususannust, tõhustas JCOVDEN seonduvate ja pseudoviirust neutraliseerivate antikehade vastuseid referentstüve ja Delta variandi suhtes isikutel, kes olid esmaselt vaksineeritud Spikevax'i 2-annuselise kuuriga (N = 49) või Comirnaty 2-annuselise kuuriga (N = 50). JCOVDEN tõhustas pseudoviirust neutraliseerivate antikehade vastuseid Omikron BA.1 variandi suhtes isikutel, kes olid esmaselt vaksineeritud Comirnaty 2-annuselise kuuriga (N = 50), nagu täheldati 29. päeval.

Tõhususannuse immunogeensus pärast esmast vaksineerimist adenoviirusvektori põhise COVID-19 vaktsiiniga

Uuringus COV-BOOST (vt uuringu ülesehitust eespool) hinnati ka JCOVDEN'i tõhususannust uuritavatel, kes olid saanud 2 Vaxzevria annust (N = 101). Teise ja tõhususannuse vahelise intervalli mediaan (IQR) oli 77 (72...83) päeva. JCOVDEN tõhustas seonduvate (N = 94), pseudoviirust neutraliseerivate (N = 94) ja metsikut tüüpi neutraliseerivate antikehade vastuseid (N = 21) referentstüve suhtes. 84. päeval pärast tõhususannuse manustamist olid GMT-d jätkuvalt suuremad võrreldes tõhususannuse eelsete väärtustega. Veelgi enam, JCOVDEN tõhustas pseudoviirust neutraliseerivate antikehade vastuseid Delta variandi suhtes, hinnatuna 28. päeval (N = 90).

Uuringute COV-BOOST ja DMID 21-0012 kirjeldavad andmed näitavad, et JCOVDEN'i manustamine tõhususannusena pärast esmast vaksineerimist adenoviirusvektori põhise vaktsiiniga kutsus esile nõrgemad antikehastused kui heteroloogne tõhususannus müügiloaga mRNA-tüüpi vaktsiiniga, mis manustatakse pärast esmast vaksineerimist adenoviirusvektori põhise vaktsiiniga. Uuringud näitavad ka, et 1 kuu pärast mRNA-tüüpi vaktsiiniga tehtud esmasest vaksineerimisele järgnenud JCOVDEN'i tõhususannust saavutatud neutraliseerivate antikehade tiitrid on võrreldavad nendega, mis saavutatakse pärast mRNA-tüüpi vaktsiiniga tehtud homologset tõhususannust.

Eakad

JCOVDEN'it hinnati 18-aastastel ja vanematel isikutel. JCOVDEN'i efektiivsus oli ühtlane eakatel (≥ 65 -aastastel) ja noorematel (18...64-aastastel) isikutel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada JCOVDEN'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamisel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapäraste korduvtoksilisuse ja paikse taluvuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliiniliste uuringute andmed ei näita kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

JCOVDEN'i genotoksilist ega kartsinogeenset potentsiaali ei ole hinnatud. Vaktsiini komponentidel puudub eeldatavasti genotoksiline või kartsinogeenne potentsiaal.

Reproduktsioonitoksilisus ja fertiilsus

Emasloomade reproduktsioonitoksilisust ja fertiilsust hinnati kombineeritud embrüofetaalse ning pre- ja postnataalse arengu uuringus küülikutel. Selles uuringus manustati JCOVDEN'i esimene vaktsiinisisüste intramuskulaarselt emastele küülikutele 7 päeva enne paaritamist annuses, mis oli ekvivalentne 2-kordse inimestele soovitatava annusega. Seejärel vaktsineeriti loomi sama annusega kaks korda gestatsiooniperioodi jooksul (st 6. ja 20. gestatsioonipäeval). Puudusid vaktsiiniga seotud toimed emasloomade fertiilsusele, tiinusele, embrüo-loote või järglaste arengule. Emasloomadest vanematel ja samuti nende loodetel ja järglastel esinesid SARS-CoV-2 S-valgu spetsiifilised antikehatitrid, mis viitab sellele, et emaslooma antikehad kandusid lootele üle gestatsiooniperioodil. Puuduvad andmed selle kohta, kas JCOVDEN'i vaktsiin eritub rinnapiima.

Lisaks sellele ei näidanud tavapärased küülikutel läbi viidud (korduv)toksilisuse uuringud JCOVDEN'iga mingeid toimeid isasloomade suguelunditele, mis võiks kahjustada isasloomade fertiilsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

10 viaaliga pakend

Hüdroksüpropüülbetadeks (HBCD)
Sidrunhappe monohüdraat
Etanool
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Polüsorbaat-80
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Trinaatriumsitraatdihüdraat
Süstevesi

20 viaaliga pakend

Hüdroksüpropüülbetadeks (HBCD)
Sidrunhappe monohüdraat

Etanool
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Polüsorbaat-80
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjendada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat temperatuuril -25 °C kuni -15 °C.

Ühekordselt võib avamata viaali pärast sügavkülmast välja võtmist säilitada 11 kuud külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, valguse eest kaitstult. Trükitud kõlblikkusaega (EXP) ei tohi ületada.

Juba sulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamise eritingimused: vt lõik 6.4.

Avatud viaal (pärast viaalikorgi esmakordset läbitorkamist)

Vaktsiini kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus, sh transpordi ajal on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast viaalikorgi esmakordset läbitorkamist ära kasutada; ravimit võib säilitada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C maksimaalselt 6 tunni jooksul või jätta toatemperatuurile (maksimaalselt 25 °C) kuni 3 tunniks. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril -25 °C kuni -15 °C. Kõlblikkusaeg temperatuuril -25 °C kuni -15 °C säilitamise puhul on trükitud viaalile ja väliskarbile pärast „EXP“.

Temperatuuril -25 °C kuni -15 °C sügavkülmas säilitatud vaktsiini võib lasta sulada külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või toatemperatuuril:

- temperatuuril 2 °C kuni 8 °C: 10 või 20 viaaliga karbi sulamiseks kulub ligikaudu 13 tundi ja üksiku viaali sulamiseks kulub ligikaudu 2 tundi;
- toatemperatuuril (maksimaalselt 25 °C): 10 või 20 viaaliga karbi sulamiseks kulub ligikaudu 4 tundi ja üksiku viaali sulamiseks kulub ligikaudu 1 tund.

Vaktsiini võib säilitada või transportida ka külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C üks kord maksimaalselt 11 kuud, kuni pole ületatud algset kõlblikkusaega (EXP). Ravimpreparaadi üleviimisel sügavkülmast külmkappi temperatuurile 2 °C kuni 8 °C tuleb väliskarbile kirjutada uus kõlblikkusaeg ja vaktsiin tuleb ära kasutada või hävitada vastavalt uuele kõlblikkusajale. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada. Vaktsiini võib ka transportida temperatuuril 2 °C kuni 8 °C tingimusel, et see toimub sobivates säilitamistingimustes (temperatuur, aeg).

Juba sulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Hoida viaalid originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Avamata JCOVDEN on stabiilne kokku 12 tunni jooksul temperatuuril 9 °C kuni 25 °C. Need tingimused ei ole soovitatavad säilitamiseks ega transportimiseks, kuid võivad olla abiks vajalike

otsuste langetamisel kas kasutamine on lubatav ajutiste temperatuurikõikumiste korral 11-kuulise säilitamise ajal temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,5 ml suspensiooni mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaas), millel on kummist (klorobutüül, fluoropolümeerkattega pind) punnkork, alumiiniumümbris ja sinine plastkate. Üks viaal sisaldab 5 annust mahuga 0,5 ml.

Pakendi suurused: 10 või 20 mitmeannuselise viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

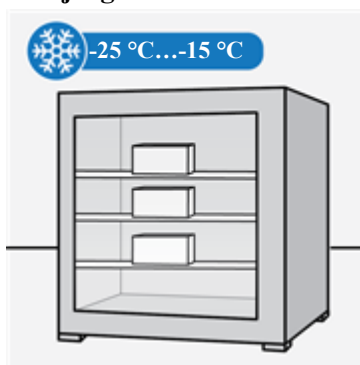
Juhised käsitlemiseks ja manustamiseks

Selle vaktsiini käsitlemisel peab tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid, et tagada iga annuse steriilsus.

- Vaktsiin on manustamiskõlblik niipea, kui see on üles sulanud.
- Vaktsiini võidakse tarnida külmutatult temperatuuril -25 °C...-15 °C või sulanult temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Juba sulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.
- Hoida viaalid originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Pakendile tuleb vajadusel märkida kõlblikkusaeg erinevate säilitamistingimuste korral.

a. Säilitamine alates vaktsiini kättesaamisest

KUI SAATE VAKTSIINI KÄTTE KÜLMUTATULT TEMPERATUURIL -25 °C...-15 °C, on teil järgmised võimalused:



või



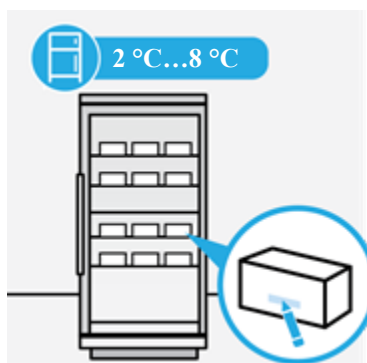
Säilitage sügavkülmas

- Vaktsiini saab säilitada ja transportida külmutatult temperatuuril **-25 °C...-15 °C**.
- Säilitamise kõlblikkusaeg on trükitud viaalile ja väliskarbile pärast „EXP“ (vt lõik 6.4).

Säilitage külmkapis

- Vaktsiini võib säilitada ja transportida ka temperatuuril **2 °C...8 °C** üks kord maksimaalselt **11 kuud, kuni** pole ületatud algset kõlblikkusaega (EXP).
- Paigutades ravimpreparaadi sügavkülmast **külmkappi temperatuurile 2 °C...8 °C**, tuleb väliskarbile kirjutada uus kõlblikkusaeg ja vaktsiin tuleb ära kasutada või hävitada uue kõlblikkusaja saabumise ajaks. **Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada** (vt lõik 6.4).

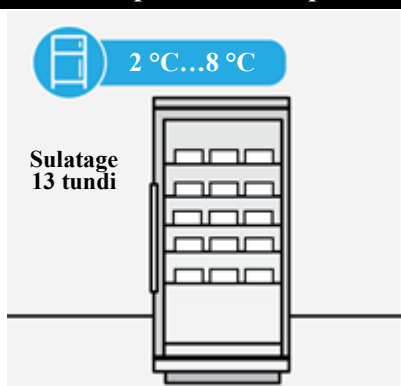
KUI TEIENI JÕUAB TEMPERAATUURIL 2 °C...8 °C SULANUD VAKTSIIN, peate seda säilitama külmkapis:



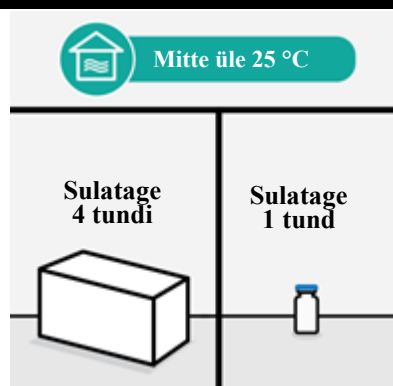
⚠ Ärge külmutage uuesti preparaati, mis on juba sulanud temperatuuril 2 °C...8 °C.

Märkus. Kui teieni jõuab vaktsiin külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, kontrollige kättesaamisel, kas kohalik tarnija on märkinud uue kõlblikkusaja. Kui te ei leia uut EXP kuupäeva, võtke ühendust kohaliku tarnijaga, et teha kindlaks kõlblikkusaeg külmkapis säilitamisel. Kirjutage **uus kõlblikkusaeg** väliskarbile, enne kui asetate vaktsiini säilitamiseks külmkappi. **Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada** (vt lõik 6.4).

b. Kui viaal(e) on säilitatud külmutatult, sulatage viaal(id) enne manustamist üles kas külmkapis või toatemperatuuril



VÕI



Sulatage külmkapis

- Kui vaktsiini on säilitatud sügavkülmas temperatuuril **-25 °C...-15 °C**, kulub 10 või 20 viaaliga karbi sulamiseks ligikaudu 13 tundi või üksikute viaalide sulamiseks ligikaudu 2 tundi **temperatuuril 2 °C...8 °C**.

Sulatage toatemperatuuril

- Kui vaktsiini on säilitatud sügavkülmas temperatuuril **-25 °C...-15 °C**, tuleb 10 või 20 viaaliga karp või üksikud viaalid tõsta sulama toatemperatuurile kuni **25 °C**.

- Kui vaktsiini ei kasutata kohe, lugege juhendi lõiku „Säilitage külmkapis“.
- Viaali peab hoidma originaalkarbis, valguse eest kaitstult ja pakendile tuleb vajadusel märkida kõlblikkusaeg erinevate säilitamistingimuste juures.
- ⚠ Juba sulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.
- 10 või 20 viaaliga karbi sulamiseks kulub ligikaudu **4 tundi**.
- Üksikute viaalide sulamiseks kulub ligikaudu **1 tund**.
- Vaktsiin on stabiilne kuni **12 tundi temperatuuril 9 °C...25 °C**. Sellised tingimused ei ole soovitatavad vaktsiini säilitamiseks ega transpordiks, kuid võivad olla juhiseks, kui on tarvis langetada otsus seoses ajutiste temperatuurikõikumistega.
- Kui vaktsiini ei kasutata kohe, lugege juhendi lõiku „Säilitage külmkapis“.
- ⚠ Juba sulanud vaktsiini **ei tohi** uuesti külmutada.

c. Kontrollige viaali ja vaktsiini

- JCOVDEN on värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni tugevalt pärlelvav suspensioon (pH 6...6,4).
- Enne manustamist tuleb vaktsiini visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes.
- Viaali tuleb enne vaktsiini manustamist visuaalselt kontrollida mörade ja teiste kõrvalekallete, näiteks võltsimise märkide suhtes.

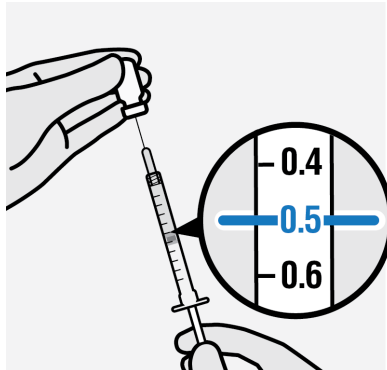
Kui midagi sellist ilmneb, ei tohi seda vaktsiini manustada.

d. Valmistage vaktsiin ette ja manustage



Keerutage viaali õrnalt

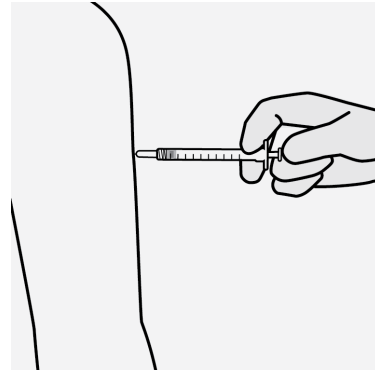
- Enne vaktsiiniannuse manustamist keerutage viaali õrnalt **püstiasendis 10 sekundi jooksul**.
- Ärge loksutage.



Tõmmake süstlasse 0,5 ml

- Tõmmake mitmeannuselisest viaalist steriilse nõela abil ühekordselt kasutatavasse süstlasse üks annus **0,5 ml** (vt lõik 4.2).

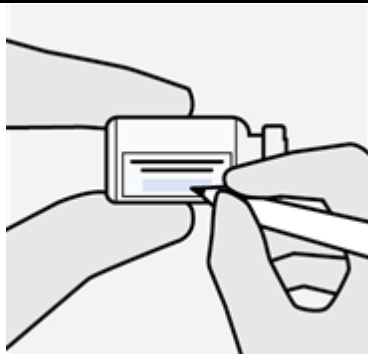
⚠ **Mitmeannuselisest viaalist saab välja tõmmata maksimaalselt 5 annust.** Kui viaalist on võetud 5 annust, tuleb viaal koos allesjäänud vaktsiiniga hävitada.



Süstige 0,5 ml


- Manustage **ainult intramuskulaarse süstena** õlavarre deltalihasesse (vt lõik 4.2).

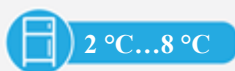
e. Säilitamine pärast viaalikorgi esmakordset läbitorkamist



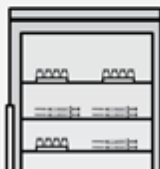
Märkige üles kuupäev ja kellaaeg, kui vial tuleb hävitada

- Pärast viaalikorgi esmakordset läbitorkamist märkige iga vialli etiketile kuupäev ja kellaaeg, millal vial tuleb hävitada.

 Eelistatult tuleb vaktsiini kasutada kohe pärast korgi esmakordset läbitorkamist.



Säilitada kuni 6 tundi



- Pärast viaalikorgi esmakordset läbitorkamist võib vaktsiini hoida temperatuuril **2 °C...8 °C kuni 6 tundi**.
- Hävitage vaktsiin, kui seda ei ole selle aja jooksul ära kasutatud.

VÕI



Säilitada kuni 3 tundi



- Pärast viaalikorgi esmakordset läbitorkamist võib vaktsiini hoida **toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) üks kord kuni 3 tunni** jooksul. (vt lõik 6.3).
- Hävitage vaktsiin, kui seda ei ole selle aja jooksul ära kasutatud.

f. Hävitamine

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele ravimijäätmete käitlemise nõuetele. Võimalikud pritsmed tuleb desinfitseerida adenoviirusevastase toimega ainetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. märts 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. jaanuar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

21.03.2024

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.