

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JCOVDEN suspensie injectabilă
Vaccin COVID-19 (Ad26.COVS-S [recombinant])

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză care conține 5 doze a câte 0,5 ml.

O doză (0,5 ml) conține:

Adenovirus tip 26 care codifică glicoproteina spike* a SARS-CoV-2 (Ad26.COVS-S), nu mai puțin de 8,92 log₁₀ unități infecțioase (U Inf.).

* Produs în Linie de Celule PER.C6 TetR prin tehnologia ADN recombinant.

Vaccinul conține organisme modificate genetic (OMG).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare doză (0,5 ml) conține etanol aproximativ 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă (injecție).

Suspensie incoloră spre gălbui, limpede spre foarte opalescentă (pH 6-6,4).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

JCOVDEN este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de virusul SARS-CoV-2, la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să țină cont de recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 18 ani și peste

Schema de vaccinare primară

JCOVDEN se administrează ca doză unică de 0,5 ml, doar prin injecție intramusculară.

Doza de rapel

O doză de rapel (a doua doză) de 0,5 ml de JCOVDEN poate fi administrată intramuscular la cel puțin 2 luni după vaccinarea primară la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste (vezi și pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

O doză de rapel de JCOVDEN (0,5 ml) poate fi administrată persoanelor cu vârsta de cel puțin 18 ani ca doză heterologă de rapel după finalizarea vaccinării primare cu un alt vaccin COVID-19 de tip ARNm sau cu un vaccin COVID-19 cu vector adenoviral. Intervalul din schema terapeutică pentru administrarea dozei de rapel heterologă este același cu cel autorizat pentru doza de rapel a vaccinului utilizat pentru vaccinarea primară (vezi și pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea JCOVDEN nu au fost stabilite la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Nu sunt date disponibile.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele cu vârsta ≥ 65 de ani. Vezi pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

JCOVDEN se administrează doar prin injecție intramusculară, de preferat în mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului.

A nu se injecta vaccinul intravascular, intravenos, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri sau medicamente.

Pentru măsurile de precauție care trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind manipularea și eliminarea vaccinului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Un istoric confirmat de sindrom de tromboză cu trombocitopenie (TTS) după vaccinarea cu orice vaccin COVID-19 (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Persoanele care au avut anterior episoade de sindrom de extravazare capilară (SEC) (vezi și pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

Au fost raportate evenimente de anafilaxie. Trebuie să fie întotdeauna disponibil un tratament medical și o supraveghere adecvată în caz de reacție de tip anafilactic după administrarea vaccinului. Se recomandă monitorizarea atentă, timp de cel puțin 15 minute după vaccinare.

Reacții asociate cu anxietatea

În asociere cu vaccinarea pot surveni reacții asociate cu anxietatea, incluzând reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului, ca răspuns psihogen la administrarea injecției cu acul. Este importantă luarea măsurilor de precauție, pentru evitarea leziunilor cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu boală acută febrilă severă sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei cu valori reduse nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Tulburări de coagulare

- **Sindrom de tromboză cu trombocitopenie:** asociere de tromboză și trombocitopenie, în unele cazuri însoțită de sângerare, a fost observată foarte rar după vaccinarea cu JCOVDEN. Aceasta include cazuri severe de tromboză venoasă cu localizări atipice, cum sunt tromboză de sinus venos cerebral (TSVC), tromboză venoasă în teritoriul splanhnic, precum și tromboză arterială, concomitent cu apariția trombocitopeniei. Au fost raportate cazuri cu evoluție letală. Aceste cazuri au apărut în primele trei săptămâni de la vaccinare, în special la persoane cu vârsta sub 60 de ani. Apariția trombozei în asociere cu trombocitopenie necesită o abordare terapeutică specializată. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să consulte ghidurile terapeutice în vigoare și/sau să consulte medicii specialiști (de exemplu, hematologi, specializați în tulburări de coagulare) pentru diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni. La persoanele diagnosticate cu sindrom de tromboză cu trombocitopenie ca urmare a vaccinării cu orice vaccin COVID-19 nu trebuie administrat JCOVDEN. (Vezi pct. 4.3).
- **Tromboembolism venos:** tromboembolismul venos (TEV) a fost observat rar după vaccinarea cu JCOVDEN (vezi pct. 4.8). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul persoanelor cu risc crescut de TEV.
- **Trombocitopenie imună:** cazuri de trombocitopenie imună cu valori foarte scăzute ale trombocitelor (<20000 per μ l) au fost raportate foarte rar după vaccinarea cu JCOVDEN, de obicei în primele patru săptămâni după administrarea JCOVDEN. Acestea au inclus cazuri cu sângerare și cazuri cu evoluție letală. Unele dintre aceste cazuri au apărut la persoane cu antecedente de trombocitopenie imună (TIP). Dacă o persoană are antecedente de TIP, înainte de vaccinare trebuie luat în considerare riscul apariției valorilor scăzute ale trombocitelor, iar după vaccinare se recomandă monitorizarea trombocitelor.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la apariția semnelor și simptomelor de tromboembolism și/sau trombocitopenie. Persoanele vaccinate trebuie instruite să solicite imediat

asistență medicală dacă prezintă simptome cum sunt dispnee, dureri toracice, dureri la nivelul picioarelor, edeme la nivelul membrelor inferioare sau dureri abdominale persistente după vaccinare. În plus, orice persoană cu simptome neurologice, incluzând cefalee severă sau persistentă, convulsii, modificări ale stării mintale sau vedere încețoșată după vaccinare, sau care prezintă echimoze (peteșii) în afara locului de administrare a vaccinului după câteva zile, trebuie să solicite imediat asistență medicală.

Persoanele diagnosticate cu trombocitopenie în decurs de trei săptămâni de la vaccinarea cu JCOVDEN trebuie investigate în mod activ pentru simptome de tromboză. În mod similar, persoanele care prezintă tromboză în decurs de 3 săptămâni de la vaccinare trebuie evaluate pentru trombocitopenie.

Risc de sângerare după administrare intramusculară

În mod similar altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor cărora li se administrează tratament anticoagulant sau celor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (cum este hemofilia), întrucât în urma administrării intramusculare la aceste persoane pot să apară sângerări sau echimoze.

Sindromul de extravazare capilară

În primele zile după vaccinarea cu JCOVDEN s-au raportat cazuri foarte rare de sindrom de extravazare capilară (SEC), în unele cazuri cu evoluție letală. Au fost raportate antecedente de SEC. Sindromul de extravazare capilară este o tulburare rară, caracterizată prin episoade acute de edem care afectează în principal membrele, hipotensiune arterială, hemoconcentrație și hipoalbuminemie. Pacienții cu episod acut de sindrom de extravazare capilară în urma vaccinării necesită recunoașterea rapidă și tratament prompt. Terapia de susținere intensivă este, de obicei, necesară. Persoanele cu antecedente cunoscute de sindrom de extravazare capilară nu trebuie vaccinate cu acest vaccin. Vezi și pct. 4.3.

Sindromul Guillain-Barré și mielita transversală

Sindromul Guillain-Barré (SGB) și mielita transversală (MT) au fost raportate foarte rar după vaccinarea cu JCOVDEN. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele SGB și MT pentru a stabili un diagnostic corect, pentru a iniția terapia de susținere corespunzătoare și tratamentul adecvat și pentru a exclude alte cauze.

Miocardită și pericardită

Există un risc crescut de apariție a miocarditei și pericarditei după vaccinarea cu JCOVDEN (vezi pct. 4.8). Aceste afecțiuni pot apărea la doar câteva zile post-vaccinare și a fost observată apariția lor în principal în decurs de 14 zile de la administrare. Acestea efecte au fost observate mai frecvent la bărbații cu vârsta sub 40 de ani.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele miocarditei și pericarditei. Pacienții vaccinați trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome care indică apariția miocarditei și pericarditei precum durere toracică (acută și persistentă), dificultăți de respirație sau palpitații după vaccinare. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să consulte ghidurile de practică medicală și/sau medicii specialiști pentru a diagnostica și trata aceste afecțiuni.

Risc de reacții adverse severe după o doză de rapel

Riscul de reacții adverse severe (cum ar fi tulburările de coagulare, inclusiv tromboza cu sindrom de trombocitopenie, SEC, SGB, miocardită și pericardită) după o doză de rapel cu JCOVDEN nu a fost încă evaluat.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, inclusiv cele cărora li se administrează un tratament imunosupresor.

Eficacitatea JCOVDEN poate fi diminuată la persoanele imunocompromise.

Durata protecției

Durata protecției oferite de vaccin este necunoscută, fiind încă în curs de a fi determinată prin studii clinice aflate în desfășurare.

Limitări ale eficacității vaccinului

Protecția începe la aproximativ 14 zile după vaccinare. La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu JCOVDEN să nu ofere protecție tuturor persoanelor vaccinate (vezi pct. 5.1).

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Etanol

Acest medicament conține 2 mg alcool (etanol) per doză de 0,5 ml. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Administrarea concomitentă a JCOVDEN cu alte vaccinuri nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Experiența legată de utilizarea JCOVDEN la gravide este limitată. Studiile la animale cu JCOVDEN nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Administrarea JCOVDEN în timpul sarcinii poate fi avută în vedere doar dacă potențialele beneficii depășesc potențialele riscuri pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă JCOVDEN se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

JCOVDEN nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 pot să afecteze temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Schema de vaccinare primară (analiza combinată primară)

Siguranța JCOVDEN a fost evaluată în analiza combinată primară din faza în regim dublu-orb a studiilor randomizate, controlate cu placebo COV1001, COV2001, COV3001 și COV3009. La un număr total de 38.538 de adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, s-a administrat cel puțin o doză unică din schema de vaccinare primară de JCOVDEN.

Vârsta mediană a persoanelor a fost de 52 de ani (interval 18-100 ani). Pentru analiza combinată primară, durata medie de urmărire pentru persoanele cărora li s-a administrat JCOVDEN a fost de aproximativ 4 luni după finalizarea schemei de vaccinare primară. O monitorizare de ≥ 6 luni a siguranței este disponibilă pentru 6.136 adulți la care s-a administrat JCOVDEN.

În analiza combinată primară, cea mai frecventă reacție adversă locală raportată a fost durerea la nivelul locului de injectare (54,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse sistemice au fost oboseală (44,0%), cefalee (43,0%), mialgie (38,1%) și greață (16,9%). Pirexia (definită ca temperatura corpului $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) a fost observată la 7,2% dintre participanți. Majoritatea reacțiilor adverse a avut intensitate ușoară până la moderată. Pe parcursul studiilor, majoritatea reacțiilor adverse a apărut în decurs de 1–2 zile de la vaccinare și a fost de durată scurtă (1–2 zile).

Reactogenitatea a fost în general mai ușoară și a fost raportată mai rar la adulții mai în vârstă.

Profilul de siguranță a fost, în general, consistent în rândul participanților la studiu, cu sau fără dovezi prealabile ale infecției cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. Un total de 10,6% dintre persoanele cărora li s-a administrat JCOVDEN au fost pozitivi la testarea pentru infecția cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (pe baza testelor serice sau a investigațiilor RT-PCR).

Doza de rapel (a doua doză) după vaccinare primară cu JCOVDEN

Un studiu de Fază 3 în derulare, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (COV3009) a evaluat profilul de siguranță al unei doze de rapel cu JCOVDEN administrată la aproximativ 2 luni după vaccinare primară. În SCA (setul complet de analiză), dintre cei 15708 adulți cu vârsta de 18 ani și peste,

la care s-a administrat o doză de JCOVDEN, la un total de 8646 de persoane s-a administrat o a doua doză în timpul fazei dublu-orb.

Profilul de siguranță al unei doze de rapel (a doua doză) cu JCOVDEN administrată la cel puțin 6 luni după vaccinarea primară a fost evaluat într-un studiu de Fază 2 randomizat, dublu-orb (COV2008 Cohorta 1 N=330).

În general, profilul de reacții adverse corespunzător pentru doza de rapel omologă a fost similar cu cel de după prima doză. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

Doză de rapel după vaccinarea primară cu un vaccin COVID-19 de tip ARNm

În total, în cadrul a 3 studii clinice (inclusiv 2 studii independente), la aproximativ 500 de adulți s-a administrat schema de vaccinare primară cu 2 doze de vaccin COVID-19 de tip ARNm și o singură doză de rapel cu JCOVDEN, la cel puțin 3 luni după vaccinarea primară (studiile COV2008, COV-BOOST și DMID 21-0012). Nu au fost identificate noi semnale de siguranță. Cu toate acestea, a fost observată o tendință de creștere a frecvenței și severității reacțiilor adverse locale și sistemice evaluate după administrarea dozei de rapel heterologe, în comparație cu doza de rapel omologă cu JCOVDEN.

Doză de rapel după vaccinarea primară cu un vaccin COVID-19 cu vector adenoviral

Profilul de siguranță al unei doze de rapel heterologe cu JCOVDEN a fost evaluat în cadrul studiului COV-BOOST, după vaccinarea primară cu un vaccin COVID-19 cu vector adenoviral. Participanților la studiu li s-au administrat 2 doze de Vaxzevria (N=108), urmate de o doză de rapel cu JCOVDEN la 77 de zile după a doua doză (mediană; interval IQR: 72-83 zile). Nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în analiza combinată primară sau din surse de după punerea pe piață sunt prezentate în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

Foarte rare ($< 1/10000$);

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la adulți după vaccinarea cu JCOVDEN

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice				Limfadenopatie		Trombocitopenie imună

Tulburări ale sistemului imunitar				Urticarie; hipersensibilitate ^a		Anafilaxie ^b
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Amețeală; tremor	Parestezie; Hipoestezie, Paralizie facială (inclusiv paralizia Bell)	Sindrom Guillain-Barré	Mielită transversală
Tulburări acustice și vestibulare				Tinitus		
Tulburări cardiace						Miocardită, pericardită
Tulburări vasculare				Tromboembolism venos	Tromboză în asociere cu trombocitopenie	Sindrom de extravazare capilară; vasculită cutanată a vaselor mici
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse; durere orofaringiană; strănut;			
Tulburări gastro- intestinale	Greață		Diaree, vărsături			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie;	Hiperhidroză		
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie		Artralgie; slăbiciune musculară; durere de spate; durere la nivelul extremităților			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de injectare; oboseală	Pirexie; eritem la nivelul locului de injectare; tumefiere la nivelul locului de injectare; frisoane	Stare generală de rău; astenie			

^a Hipersensibilitatea se referă la reacții alergice la nivelul pielii și țesutului subcutanat.

^b Cazuri primite dintr-un studiu deschis în desfășurare în Africa de Sud.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice suspiciune de reacție adversă prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat mai jos și să includă numărul de lot dacă este disponibil.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În studiile de Fază 1/2 în care a fost administrată o doză mai mare (de până la 2 ori mai mare), JCOVDEN a fost bine tolerat; cu toate acestea, persoanele vaccinate au raportat o intensificare a reactogenității (durere crescută la nivelul locului de administrare a vaccinului, oboseală, cefalee, mialgie, greață și pirexie).

În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și administrarea unui posibil tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: COVID-19, vector viral, nereplicativ codul ATC: J07BN02

Mecanism de acțiune

JCOVDEN este un vaccin monovalent, compus dintr-un vector bazat pe adenovirusul uman de tip 26 recombinant, non-replicativ, care codifică glicoproteina spike (S) a SARS-CoV-2 pe întreaga lungime, într-o conformație stabilizată. După administrare, glicoproteina S a SARS-CoV-2 este exprimată tranzitoriu, stimulând atât anticorpii neutralizanți cât și alți anticorpi funcționali S specifici, precum și răspunsurile imune celulare direcționate împotriva antigenului S, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19.

Eficacitate clinică

Eficacitatea unei scheme de vaccinare primară cu doză unică

Analiză primară

O analiză primară (cu data limită 22 ianuarie 2021) a unui studiu de Fază 3 în derulare, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (COV3001) a fost realizată în Statele Unite ale Americii, Africa de Sud și țări din America Latină pentru a evalua eficacitatea, siguranța și imunogenitatea unei scheme de administrare primară cu o singură doză de JCOVDEN în prevenirea COVID-19 la adulții cu vârsta de 18 ani și peste. Studiul a exclus persoanele cu disfuncții ale sistemului imunitar determinate de o afecțiune clinică, persoanele care au urmat terapii imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele. Nu au fost excluși participanții cu infecție HIV stabilă sub tratament. În cadrul studiului, vaccinurile autorizate, excluzând vaccinurile cu virusuri vii, au putut fi administrate cu mai mult de 14 zile înainte sau mai mult de 14 zile după vaccinare. În cadrul studiului, vaccinurile autorizate cu virusuri vii atenuate au putut fi administrate cu mai mult de 28 de zile înainte sau mai mult de 28 de zile după vaccinare.

Un număr total de 44325 de persoane au fost randomizate în grupuri paralele, în raport de 1:1, pentru a li se administra o injecție intramusculară cu JCOVDEN sau placebo. La un număr total de 21895 de adulți s-a administrat JCOVDEN și la 21888 adulți s-a administrat placebo. Participanții au fost urmăriți pentru o durată mediană de aproximativ 2 luni după vaccinare.

Analiza eficacității primare la o populație de 39321 de persoane a inclus 38059 de persoane seronegative la SARS-CoV-2 la momentul inițial și 1262 de persoane cu serostatus necunoscut.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost similare în rândul persoanelor la care s-a administrat JCOVDEN și al celor la care s-a administrat placebo. În populația primară de analiză a eficacității, la persoanele la care s-a administrat JCOVDEN, vârsta mediană a fost de 52,0 ani (interval 18-100 ani); 79,7% (N=15646) dintre participanți aveau între 18 și 64 de ani [cu 20,3% (N=3984) cu vârsta de 65 de ani sau peste și 3,8% (N=755) cu vârsta de 75 de ani sau peste]; 44,3% dintre participanți au fost femei; 46,8% erau din America de Nord (Statele Unite ale Americii), 40,6% erau din America Latină și 12,6% erau din Africa de Sud. Un total de 7830 (39,9%) persoane au prezentat la momentul inițial cel puțin o comorbiditate preexistentă, asociată cu un risc crescut de progresie la formă severă de COVID-19. Comorbidități incluse: obezitate definită ca IMC ≥ 30 kg/m² (27,5%), hipertensiune arterială (10,3%), diabet zaharat de tip 2 (7,2%), infecție HIV stabilă/bine controlată (2,5%), afecțiuni cardiace grave (2,4%) și astm bronșic (1,3%). Alte comorbidități au fost prezente la $\leq 1\%$ dintre persoane.

Prezența cazurilor de COVID-19 a fost confirmată de către un laborator central, pe baza unui rezultat viral ARN pozitiv pentru SARS-CoV-2, utilizând un test bazat pe reacția de polimerizare în lanț (PCR). Eficacitatea vaccinului în general și pe grupe cheie de vârstă este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Analiza eficacității vaccinului împotriva COVID-19^b la adulții seronegativi SARS-CoV-2 - populația din analiza primară privind eficacitatea după vaccinare cu doză unică

Subgrup	JCOVDEN N=19630		Placebo N=19691		% Eficacitate vaccin (ÎI 95%) ^c
	Cazuri COVID-19 (n)	Persoane- ani	Cazuri COVID-19 (n)	Persoane- ani	
14 zile după vaccinare					
Toți subiecții ^a	116	3116,6	348	3096,1	66,9 (59,0; 73,4)
Vârsta între 18 și 64 de ani	107	2530,3	297	2511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65 de ani și peste	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75 de ani și peste	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 zile după vaccinare					
Toți subiecții ^a	66	3102,0	193	3070,7	66,1 (55,0; 74,8)
Vârsta între 18 și 64 de ani	60	2518,7	170	2490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65 de ani și peste	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75 de ani și peste	0	106,4	3	98,1	–

- ^a Criteriu final principal de evaluare, așa cum este definit în protocol.
- ^b Boală COVID-19 simptomatică, care necesită rezultate RT-PCR pozitive și cel puțin 1 semn sau simptom respirator sau alte 2 semne sau simptome sistemice, așa cum sunt definite în protocol.
- ^c Intervalele de încredere pentru „Toți subiecții” au fost ajustate pentru a implementa controlul erorilor de tip I pentru testări multiple. Intervalele de încredere pentru grupele de vârstă sunt prezentate neajustate.

Eficacitatea vaccinului împotriva cazurilor severe de COVID-19 este prezentată în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Analiza eficacității vaccinului împotriva cazurilor severe de COVID-19^a la adulți seronegativi SARS-CoV-2 - populația din analiza primară de eficacitate după vaccinarea cu doză unică

Subgrup	JCOVDEN N =19630		Placebo N=19691		% Eficacitate vaccin (ÎI 95%) ^b
	Cazuri COVID-19 (n)	Persoane- ani	Cazuri COVID-19 (n)	Persoane- ani	
14 zile după vaccinare					
Severe	14	3125,1	60	3122,0	76,7 (54,6; 89,1)
28 zile după vaccinare					
Severe	5	3106,2	34	3082,6	85,4 (54,2; 96,9)

^a Determinarea finală a cazurilor severe de COVID-19 a fost făcută de un comitet independent de arbitraj, care a stabilit și severitatea bolii, în conformitate cu definiția din ghidul FDA.

^b Intervalele de încredere au fost ajustate pentru a implementa controlul erorilor de tip I pentru testări multiple.

Dintre cele 14 cazuri severe cu debut la cel puțin 14 zile după vaccinare în grupul la care s-a administrat JCOVDEN, comparativ cu 60 de cazuri în grupul la care s-a administrat placebo, 2 cazuri au fost spitalizate, comparativ cu 6 cazuri. Trei persoane au decedat (toate din grupul placebo). Majoritatea cazurilor severe rămase au îndeplinit doar criteriul de saturație a oxigenului (SpO₂) pentru boală severă (≤ 93% în aerul respirat).

Analizele actualizate

Analizele actualizate de eficacitate la sfârșitul fazei dublu-orb au fost evaluate (data limită 9 iulie 2021) incluzând cazuri suplimentare confirmate COVID-19 acumulate în timpul fazei de urmărire în orb controlată placebo, pentru o perioadă mediană de urmărire de 4 luni după o singură doză de JCOVDEN.

Tabel 4: Analiza eficacității vaccinului împotriva COVID 19 simptomatic^a și sever^b – 14 zile și 28 de zile după o doză unică

Criteriu final principal de evaluare ^c	JCOVDEN N=19577 ^d		Placebo N=19608 ^d		% Eficacitate vaccin (ÎI 95%)
	COVID-19 Cazuri (n)	Persoane- Ani	COVID-19 Cazuri (n)	Persoane- Ani	
14 zile după vaccinare					
COVID-19 simptomatic	484	6685,6	1067	6440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18 până la 64 de ani	438	5572,0	944	5363,6	55,3 (49,9; 60,2)

65 de ani și peste	46	1113,6	123	1076,6	63,8
					(48,9; 74,8)
75 de ani și peste	9	198,2	15	170,9	48,3
					(-26,1; 80,1)
COVID-19 sever	56	6774,6	205	6625,2	73,3
					(63,9; 80,5)
18 până la 64 de ani	46	5653,8	175	5531,4	74,3
					(64,2; 81,8)
65 de ani și peste	10	1120,8	30	1093,8	67,5
					(31,6; 85,8)
75 de ani și peste	2	199,4	6	172,4	71,2
					(-61,2; 97,2)
28 de zile după vaccinare					
COVID-19 simptomatic	433	6658,4	883	6400,4	52,9
					(47,1; 58,1)
18 până la 64 de ani	393	5549,9	790	5330,5	52,2
					(46,0; 57,8)
65 de ani și peste	40	1108,5	93	1069,9	58,5
					(39,3; 72,1)
75 de ani și peste	9	196,0	10	169,3	22,3
					(-112,8; 72,1)
COVID-19 sever	46	6733,8	176	6542,1	74,6
					(64,7; 82,1)
18 până la 64 de ani	38	5619,2	150	5460,5	75,4
					(64,7; 83,2)
65 de ani și peste	8	1114,6	26	1081,6	70,1
					(32,1; 88,3)
75 de ani și peste	2	197,2	5	170,1	65,5
					(-110,7; 96,7)

^a COVID-19 simptomatic care necesită rezultat pozitiv RT-PCR și cel puțin 1 semn sau simptom respirator sau alte 2 semne sau simptome sistemice, așa cum sunt definite în protocol.

^b Evaluarea finală a cazurilor severe de COVID-19 a fost făcută de un comitet independent, care a atribuit, de asemenea, severitatea bolii conform definiției ghidului FDA.

^c Obiectiv co-primar, așa cum este definit în protocol.

^d Populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității așa cum este definit în protocol.

După 14 zile de la vaccinare, din grupul la care s-a administrat JCOVDEN au fost spitalizate 18 persoane cu COVID-19 confirmat molecular, față de 74 persoane din grupul cu administrare de placebo, rezultând o eficacitate a vaccinului de 76,1% (ÎI 95%: 56,86; 87,67). În total, 5 cazuri din grupul la care s-a administrat JCOVDEN au necesitat internare la Terapie Intensivă (ATI), față de 17 cazuri din grupul la care s-a administrat placebo și 4 cazuri din grupul la care s-a administrat JCOVDEN au necesitat ventilație mecanică, față de 8 cazuri din grupul la care s-a administrat placebo.

Eficacitatea vaccinului împotriva infecțiilor asimptomatice la cel puțin 28 de zile după vaccinare a fost de 28,9% (ÎI 95%: 19,99; 36,78) și împotriva tuturor infecțiilor cu SARS-CoV-2 a fost de 41,7% (ÎI 95%: 36,32; 46,71).

Analizele pe subgrupe din punct de vedere al criteriului principal de evaluare a eficacității au arătat estimări punctuale similare ale eficacității în grupurile clasificate pe sexe, precum și pentru participanții cu și fără comorbidități medicale asociate cu un risc crescut de forme severe de COVID-19.

Un rezumat al eficacității vaccinului în funcție de tulpina variantă este prezentat în Tabelul 5 de mai jos:

Tabel 5: Analiza eficacității vaccinului împotriva COVID-19 simptomatic^a și sever^b în funcție de tulpina variantă după o doză unică.

Tulpina variantă	Debut	Severitate	
		COVID-19 simptomatic % Eficacitate vaccin (ÎI 95%)	COVID-19 sever % Eficacitate vaccin (ÎI 95%)
Referință	cel puțin 14 zile după vaccinare	67,5% (56,1; 76,2)	88,5% (67,7; 97,0)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	58,9% (43,4; 70,5)	89,6% (66,3; 98,0)
Alpha (B.1.1.7)	cel puțin 14 zile după vaccinare	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beta (B.1.351)	cel puțin 14 zile după vaccinare	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	51,9% (19,1; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gamma (P.1/P.1.x/P.1.xx)	cel puțin 14 zile după vaccinare	37,2% (15,2; 53,7)	62,4% (19,4; 83,8)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	37,3% (15,4; 53,8)	62,6% (19,9; 83,9)
Zeta (P.2)	cel puțin 14 zile după vaccinare	64,6% (47,7; 76,6)	91,1% (38,8; 99,8)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	64,6% (43,2; 77,7)	87,9% (9,4; 99,7)
Mu (B.1.621/B.1.621.1)	cel puțin 14 zile după vaccinare	31,9% (-3,3; 55,5)	80,4% (41,6; 95,1)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	32,0% (-3,1; 55,6)	80,6% (42,0; 95,2)
Lambda (C.37/C.37.1)	cel puțin 14 zile după vaccinare	11,2% (-34,6; 41,6)	60,9% (-35,6; 91,0)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	11,4% (-34,3; 41,7)	61,1% (-34,7; 91,1)
Delta (B.1.617.2/AY.)	cel puțin 14 zile după vaccinare	3,7% (-145,0; 62,1)	NE* NE*
	cel puțin 28 zile după vaccinare	3,9% (-144,5; 62,2)	NE* NE*
Altele	cel puțin 14 zile după vaccinare	73,0% (65,4; 79,2)	81,4% (59,8; 92,5)
	cel puțin 28 zile după vaccinare	69,0% (59,3; 76,6)	75,7% (46,2; 90,3)

^a COVID-19 simptomatic care necesită rezultat pozitiv RT-PCR și cel puțin 1 semn sau simptom respirator sau alte 2 semne sau simptome sistemice, așa cum sunt definite în protocol.

^b Evaluarea finală a cazurilor severe de COVID-19 a fost făcută de un comitet independent, care a atribuit, de asemenea, severitatea bolii conform definiției ghidului FDA.

* Dacă se observă mai puțin de 6 cazuri la evaluarea finală, atunci valoarea eficacității nu va fi afișată. NE = nu poate fi estimat.

Eficacitatea a două doze de JCOVDEN administrate la interval de 2 luni

O analiză finală (data limită 25 iunie 2021) a unui studiu de Fază 3 multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (COV3009) a fost efectuată în America de Nord și America Latină, Africa, Europa și Asia pentru a evalua eficacitatea, siguranța și imunogenitatea a 2 doze de JCOVDEN administrate la un interval de 56 de zile. Studiul a exclus persoanele cu disfuncție a sistemului imunitar rezultată dintr-o afecțiune clinică, persoanele care au fost în tratament cu imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele. Nu au fost excluși participanții cu infecție HIV stabilă sub tratament. Vaccinurile aprobate, cu excepția vaccinurilor cu microorganisme vii, au putut fi administrate în cadrul studiului cu mai mult de 14 zile înainte sau cu mai mult de 14 zile după vaccinare. Vaccinurile cu virusuri vii atenuate autorizate au putut fi administrate în cadrul studiului cu mai mult de 28 de zile înainte sau cu mai mult de 28 de zile după vaccinare.

În total, 31300 de persoane au fost randomizate în faza dublu-orb a studiului. În total, 14492 (46,3%) persoane au fost incluse în populația de evaluare a eficacității per protocol (la 7484 persoane s-a administrat JCOVDEN și la 7008 persoane s-a administrat placebo). Participanții au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 36 de zile (interval: 0-172 de zile) după vaccinare.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost similare în rândul persoanelor cărora li s-au administrat cel puțin 2 doze de JCOVDEN și al celor cărora li s-a administrat placebo. În populația primară de analiză a eficacității, vârsta mediană a persoanelor cărora li s-au administrat 2 doze de JCOVDEN a fost de 50,0 ani (interval: 18-99 ani); 87,0% (N=6512) dintre participanți aveau între 18 și 64 de ani [cu 13,0% (N=972), cu vârsta de 65 de ani și peste și 1,9% (N=144) cu vârsta de 75 de ani și peste]; 45,4% dintre participanți au fost femei; 37,5% erau din America de Nord (Statele Unite ale Americii), 51,0% erau din Europa (inclusiv Anglia), 5,4% erau din Africa de Sud, 1,9% erau din Filipine și 4,2% erau din America Latină. Un total de 2747 (36,7%) persoane au prezentat la momentul inițial cel puțin o comorbiditate preexistentă, asociată cu un risc crescut de progresie la formă severă de COVID-19. Comorbidități incluse: obezitate definită ca IMC ≥ 30 kg/m² (24,6%), hipertensiune arterială (8,9%), apnee în somn (6,7%), diabet zaharat de tip 2 (5,2%), afecțiuni cardiace grave (3,6%), astm bronșic (1,7%) și infecție HIV stabilă/bine controlată (1,3%). Alte comorbidități au fost prezente la $\leq 1\%$ dintre persoane.

Eficacitatea vaccinului împotriva COVID-19 simptomatic și COVID-19 sever este prezentată în Tabelul 6 de mai jos:

Tabel 6: Analiza eficacității vaccinului împotriva COVID 19 simptomatic^a și sever^b – 14 zile după doza de rapel (a doua doză)

Criteriu final principal de evaluare	JCOVDEN N=7484 ^c		Placebo N=7008 ^c		% Eficacitate vaccin (ÎN 95%) ^d
	COVID-19 Cazuri (n)	Persoane-Ani	COVID-19 Cazuri (n)	Persoane-Ani	
COVID-19 simptomatic	14	1730,0	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
COVID-19 sever	0	1730,7	8 ^e	1598,9	100 (32,6; 100,0)

^a COVID-19 simptomatic care necesită rezultat pozitiv RT-PCR și cel puțin 1 semn sau simptom respirator sau alte 2 semne sau simptome sistemice, așa cum sunt definite în protocol.

^b Evaluarea finală a cazurilor severe de COVID-19 a fost făcută de un comitet independent, care a atribuit, de asemenea, severitatea bolii conform definiției ghidului FDA.

^c Populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității așa cum este definit în protocol.

^d Intervalele de încredere au fost ajustate pentru a implementa controlul erorilor de tip I pentru testări multiple.

^e Din cei 8 participanți cu boală gravă, o persoană a fost internată într-o unitate de terapie intensivă.

Rezultatele analizei finale a variantelor cu suficiente cazuri disponibile pentru interpretări semnificative (Alpha [B.1.1.7]) și Mu [B.1.621/B.1.621.1]) arată că, după administrarea primei doze de JCOVDEN, eficacitatea la 14 zile după administrarea dozei (ziua 15 - ziua 56) pentru aceste 2 variante a fost de 73,8% [ÎI 95%: 49,7; 87,4] și, respectiv, 38,6% [ÎI 95%: -43,94; 75,1]. După doza de rapel (≥ 71 zile) eficacitatea pentru Alpha a fost de 83,7% [ÎI 95%: 43,8; 97,0] iar pentru Mu a fost de 53,9% [ÎI 95%: -48,0; 87,6]. Au existat doar 7 cazuri cu tulpină varianta Delta (4 cazuri cu tulpină varianta Delta în grupul la care s-a administrat vaccinul JCOVDEN și, respectiv, 3 cazuri cu tulpină varianta Delta în grupul cu administrare de placebo). Nu au existat cazuri cu tulpina de referință în grupurile la care s-au administrat vaccin sau placebo în perioada de urmărire la 14 zile după doza de rapel (≥ 71 zile).

Eficacitatea vaccinului împotriva infecțiilor asimptomatice la cel puțin 14 zile după a doua doză de vaccinare a fost de 34,2% (ÎI 95%: -6,4; 59,8).

Imunogenitatea unei doze de rapel (a doua doză) după vaccinarea primară cu JCOVDEN

Trebuie remarcat faptul că nu este stabilită o corelație imună pentru protecție. Într-un studiu de Fază 2 (COV2001), la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani și peste 65 de ani s-a administrat o doză de rapel de JCOVDEN la aproximativ 2 luni după vaccinarea primară. Imunogenitatea a fost evaluată prin măsurarea anticorpilor neutralizanți pentru tulpina SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 utilizând un test calificat de neutralizare a virusului de tip sălbatic (tsTNV). Datele de imunogenitate sunt disponibile de la 39 de persoane, dintre care 15 aveau vârsta de 65 de ani și mai mult, și sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabel 7: Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 de tip sălbatic TNV-VICTORIA/1/2020 (IC50), Studiu COV2001 Grupa 1, imunogenitate - set per-protocol*

	Momentul inițial (Ziua 1)	28 de zile după vaccinarea primară (Ziua 29)	Înainte de doza de rapel (Ziua 57)	14 zile după doza de rapel (Ziua 71)	28 de zile după doza de rapel (Ziua 85)
N	38	39	39	39	38
Media geometrică a titrului (ÎI 95%)	<LIC (<LIC, <LIC)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	514 (357; 740)	424 (301; 597)
Creșterea mediei geometrice (ÎI 95%) înainte de doza de rapel	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,0)	1,8 (1,4; 2,4)

LIC = limita inferioară de cuantificare

* Tulpina Victoria/1/2020 este considerată tulpina de referință

** PPS: Analiza populațională principală pentru studiul imunogenității include toate persoanele randomizate și vaccinate pentru care sunt disponibile date de imunogenitate, cu excepția persoanelor care prezintă abateri majore de la protocol și care se estimează că vor avea un impact asupra rezultatelor imunogenității. În plus, eşantioanele obținute după vaccinare ratate sau persoanele cu infecție naturală cu SARS-CoV-2 care apar după screening (dacă este cazul) au fost excluse din analiză.

În studiile COV1001, COV1002 și COV2001, au fost observate, de asemenea, creșterea titrurilor anticorpilor neutralizanți (wtTNV/test de neutralizare a virusului de tip sălbatic) și anticorpilor de legare S-specifici (teste de imunoabsorbție enzimatică) la un număr limitat de participanți la studiu, după o doză de rapel la 2, 3 și 6 luni, valorile crescând cu intervalul, în comparație cu valorile evidențiate înaintea dozei de rapel. Aceste date susțin eficacitatea unei doze de rapel atunci când este administrată la un interval mai mare de 2 luni după vaccinarea primară. În general, creșterile mediilor geometrice ale titrurilor (MGT) înainte de doza de rapel și până la o lună după doza de rapel au variat de la 1,5 la 4,4 ori pentru anticorpii neutralizanți și de la 2,5 până la 5,8 ori pentru anticorpii de legare. A fost observată o

scădere de 2 ori a titrurilor de anticorpi la 4 luni după doza de rapel administrată la 2 luni de la vaccinarea primară, comparativ cu titrul observat la o lună după doza de rapel administrată la 2 luni de la vaccinarea primară. Titrurile de anticorpi s-au menținut mai mari decât cele înregistrate după o doză unică la un moment similar. Aceste date susțin utilizarea unei doze de rapel, atunci când este administrată la un interval de 2 luni sau mai mult după vaccinarea primară.

Imunogenitatea unei doze de rapel după vaccinarea primară cu un vaccin COVID-19 de tip ARNm

Studiul COV-BOOST este un studiu de Fază 2, multicentric, randomizat, inițiat de investigator (NCT73765130), efectuat în Marea Britanie, cu scopul de a evalua administrarea dozei de rapel cu un vaccin COVID 19. Participanții au fost persoane adulte cu vârsta de cel puțin 30 de ani. La o cohortă de participanți s-au administrat două doze de Comirnaty (N=89), urmate de o doză de rapel cu JCOVDEN. Intervalul median (IQR) a fost de 106 (91-144) zile între a doua doză și doza de rapel. Răspunsul imun stimulat de administrarea dozei de rapel cu JCOVDEN a fost de tip anticorpi de legare (N=88), anticorpi neutralizanți la pseudovirus (N=77) și anticorpi neutralizanți la virusul de tip sălbatic (N=21) împotriva tulpinii de referință, așa cum s-a observat în Ziua 28. În Ziua 84 după administrarea dozei de rapel, valorile mediilor geometrice ale titrurilor (MGT) erau încă mai mari decât valorile înregistrate înaintea administrării dozei de rapel. În plus, JCOVDEN a stimulat răspunsul imun cu sinteză de anticorpi neutralizanți la pseudovirus împotriva tulpinii variante Delta, evaluat în Ziua 28 (N=89).

DMID 21-0012, un studiu clinic de Fază 1/2, independent, deschis (NCT04889209), efectuat în Statele Unite ale Americii, a evaluat administrarea unei doze heterologe de rapel cu JCOVDEN. Din cauza eșantionului limitat, diferențele observate sunt doar descriptive. O doză de rapel cu JCOVDEN a fost administrată persoanelor adulte care au finalizat schema de vaccinare primară cu o serie de 2 doze de Spikevax sau cu o serie de 2 doze de Comirnaty, cu cel puțin 12 săptămâni înainte de înrolare (interval mediu [limite interval] de 20 [13-26] și 21 [12-41] de săptămâni pentru Spikevax și, respectiv, Comirnaty) și care nu au raportat niciun istoric de infecție cu SARS-CoV-2. JCOVDEN a intensificat răspunsurile imune cu sinteză de anticorpi de legare și anticorpi neutralizanți la pseudovirus împotriva tulpinii de referință și a tulpinii variante Delta la persoanele la care se efectuase în prealabil vaccinare primară cu două doze de Spikevax (N=49) sau cu două doze de Comirnaty (N=50), așa cum s-a observat în Ziua 15 după administrarea dozei de rapel. JCOVDEN a stimulat răspunsul imun cu sinteză de anticorpi neutralizanți la pseudovirus împotriva tulpinii variantei Omicron BA.1 la persoanele la care se efectuase în prealabil vaccinare primară cu două doze de Comirnaty (N=50), așa cum s-a observat în Ziua 29.

Imunogenitatea unei doze de rapel după vaccinarea primară cu un vaccin COVID-19 cu vector adenoviral

Studiul COV-BOOST (vezi protocolul studiului menționat anterior) a evaluat, de asemenea, administrarea unei doze de rapel cu JCOVDEN la persoanele participante la studiu care primiseră anterior 2 doze de Vaxzevria (N=101). Intervalul median (IQR) a fost de 77 (72-83) zile între a doua doză și doza de rapel. Răspunsul imun stimulat de administrarea dozei de rapel cu JCOVDEN a fost de tip anticorpi de legare (N=94), anticorpi neutralizanți la pseudovirus (N=94) și anticorpi neutralizanți la virusul de tip sălbatic (N=21) împotriva tulpinii de referință. În Ziua 84 după administrarea dozei de rapel, valorile mediilor geometrice ale titrurilor (MGT) erau încă mai mari decât valorile înregistrate înaintea administrării dozei de rapel. În plus, JCOVDEN a stimulat răspunsul imun cu sinteză de anticorpi neutralizanți la pseudovirus împotriva tulpinii Delta, evaluat în Ziua 28 (N=90).

Datele descriptive din studiul COV-BOOST și studiul DMID 21-0012 indică faptul că administrarea unei doze de rapel cu JCOVDEN după vaccinarea primară cu un vaccin cu vector adenoviral determină răspunsuri imune cu sinteză de anticorpi mai scăzute, în comparație cu administrarea unei doze de rapel

heterologe cu un vaccin aprobat de tip ARNm după vaccinarea primară cu un vaccin cu vector adenoviral. Studiile indică, de asemenea, că titrurile de anticorpi neutralizanți la o lună după administrarea unei doze de rapel cu JCOVDEN, după vaccinarea primară cu un vaccin de tip ARNm sunt comparabile cu cele obținute în urma administrării unei doze de rapel omologe cu un vaccin de tip ARNm.

Vârstnici

JCOVDEN a fost evaluat la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste. Eficacitatea JCOVDEN a fost consecventă între persoanele vârstnice (≥ 65 ani) și persoanele mai tinere (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu JCOVDEN la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru prevenirea COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale cu doze repetate privind toxicitatea și tolerabilitatea locală și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Genotoxicitate și carcinogenitate

JCOVDEN nu a fost evaluat din punct de vedere al potențialului său genotoxic sau cancerigen. Nu se anticipează potențial genotoxic sau cancerigen pentru componentele vaccinului.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și a fertilității

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și fertilității la femele a fost evaluată într-un studiu combinat de dezvoltare embrio-fetală și pre- și postnatală efectuat la iepuri. În cadrul acestui studiu, femelelor de iepure li s-a administrat intramuscular o primă doză de JCOVDEN cu 7 zile înainte de montă, doza fiind echivalentă cu o doză de două ori mai mare decât doza recomandată la om, urmată de două vaccinări cu aceeași doză în timpul perioadei de gestație (adică în zilele 6 și 20 ale gestației). Nu au existat efecte adverse corelate cu vaccinul asupra fertilității femelelor, gestației sau asupra dezvoltării embrio-fetale sau a puilor. Femelele părinte, precum și feteșii și puii lor au prezentat titruri de anticorpi specifici pentru proteina S a SARS-CoV-2, indicând astfel că anticorpii materni au fost transferați la feteși în timpul gestației. Nu sunt disponibile date privind excreția JCOVDEN în lapte.

Mai mult, un studiu convențional de toxicitate (cu doze repetate), efectuat la iepuri cu JCOVDEN nu a indicat niciun efect asupra organelor sexuale masculine care să afecteze fertilitatea masculină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cutie cu 10 flacoane

2-hidroxiopropil- β -ciclodextrină (HBCD)
Acid citric monohidrat
Etanol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Polisorbat 80
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Citrăt trisodic dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

Cutie cu 20 de flacoane

2-hidroxiopropil- β -ciclodextrină (HBCD)
Acid citric monohidrat
Etanol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Polisorbat 80
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie diluat sau amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani când este păstrat la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C .

După ce a fost scos din congelator, flaconul nedeschis, poate fi păstrat în frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C , protejat de lumină, pentru o singură perioadă de până la 11 luni, fără a depăși data de expirare tipărită (EXP).

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Pentru precauțiile speciale pentru păstrare, vezi pct. 6.4.

Flacon deschis (după prima punționare a flaconului)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării vaccinului, inclusiv în perioada transportului, a fost demonstrată pentru 6 ore la temperaturi de 2°C până la 25°C . Din punct de vedere microbiologic, vaccinul trebuie utilizat de preferință imediat după prima punționare a flaconului; cu toate acestea, vaccinul poate fi păstrat la temperaturi între 2°C și 8°C , timp de maximum 6 ore sau poate rămâne la

temperatura camerei (maxim 25°C) timp de până la 3 ore, după prima punționare a flaconului. După aceste intervale, condițiile de păstrare în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Vaccinul poate fi păstrat și/sau transportat congelat, la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C. Data de expirare pentru păstrare la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C este tipărită pe flacon și pe cutie după indicatorul „EXP”.

Când este păstrat congelat la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C, vaccinul poate fi decongelat fie la temperaturi de 2°C până la 8°C, fie la temperatura camerei:

- la temperaturi de 2°C până la 8°C: pentru o cutie cu 10 sau 20 de flacoane, pentru decongelare este necesară o perioadă de aproximativ 13 ore, iar pentru un singur flacon, pentru decongelare este necesară o perioadă de aproximativ 2 ore.
- la temperatura camerei (maxim 25°C): pentru o cutie cu 10 sau 20 de flacoane, pentru decongelare este necesară o perioadă de aproximativ 4 ore, iar pentru un singur flacon, pentru decongelare este necesară o perioadă de aproximativ 1 oră.

De asemenea, vaccinul poate fi păstrat în frigider sau transportat, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, pentru o singură perioadă de până la 11 luni, fără a depăși data de expirare originală (EXP). Odată cu mutarea vaccinului într-un spațiu de păstrare cu temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, data de expirare actualizată trebuie scrisă pe ambalajul secundar, iar vaccinul trebuie utilizat sau eliminat înainte de data expirării. Data inițială de expirare trebuie ștearsă. De asemenea, vaccinul poate fi transportat la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, atât timp cât sunt aplicate condițiile adecvate de păstrare (temperatură, interval).

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

A se păstra flacoanele în cutia originală, pentru a fi protejate de lumină.

Flaconul nedeschis cu JCOVDEN este stabil pentru un interval total de 12 ore, la o temperatură între 9°C și 25°C. Aceasta nu este o condiție recomandată pentru păstrare sau transport, însă poate fi un factor în luarea deciziilor în cazul variațiilor temporare de temperatură, în timpul păstrării pentru o perioadă de 11 luni, la temperaturi cuprinse între 2°C până la 8°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima punționare a flaconului cu vaccin, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2,5 ml suspensie în flacon multidoză (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc (clorobutil, cu suprafață învelită în fluoropolimer) cu capsă din aluminiu și capac albastru din plastic. Fiecare flacon conține 5 doze a câte 0,5 ml.

Mărimi de ambalaj: 10 sau 20 de flacoane multidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

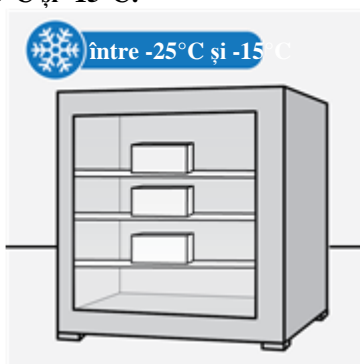
Instrucțiuni de manipulare și administrare

Acest vaccin trebuie manipulat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea fiecărei doze.

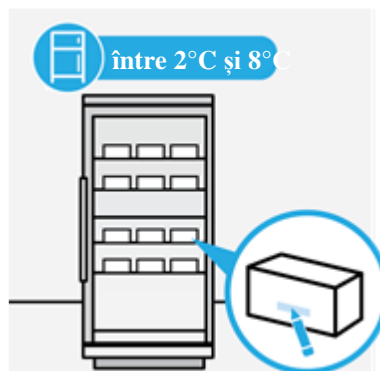
- Vaccinul este gata de utilizare odată decongelat.
- Vaccinul poate fi furnizat congelat la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C sau decongelat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C .
- A nu se recongela vaccinul odată ce a fost decongelat.
- A se păstra flacoanele în cutia originală, pentru a fi protejate de lumină și pentru a înregistra data de expirare pentru condiții de păstrare diferite, dacă este cazul.

a. Depozitarea la primirea vaccinului

DACĂ SE RECEPȚIONEAZĂ VACCINUL CONGELAT LA TEMPERATURI CUPRINSE ÎNTRE -25°C ȘI -15°C :



SAU



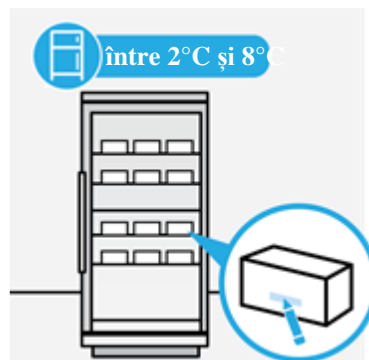
A se păstra în congelator

- Vaccinul poate fi păstrat și transportat congelat la temperaturi între -25°C și -15°C .
- Data de expirare pentru păstrare este tipărită pe flacon și pe cutie după indicatorul „EXP” (vezi pct. 6.4).

A se păstra în frigider

- De asemenea, vaccinul poate fi păstrat și transportat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C , pentru o singură perioadă de timp de **până la 11 luni**, fără a depăși data de expirare originală (EXP).
- La mutarea vaccinului la **frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C** , data de expirare actualizată trebuie scrisă pe cutie, iar vaccinul trebuie utilizat sau eliminat înainte de data de expirare. **Data originală de expirare trebuie ștersă** (vezi pct. 6.4).

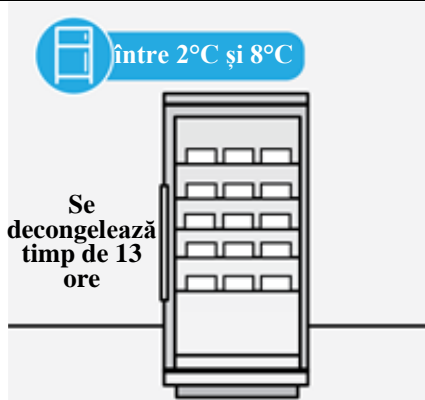
DACĂ SE RECEPȚIONEAZĂ VACCINUL DECONGELAT LA 2°C până la 8°C trebuie păstrat în frigider:



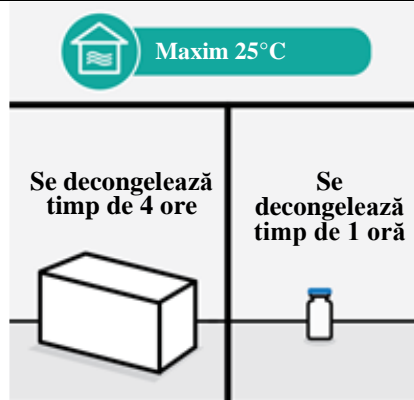
! A nu se recongela dacă vaccinul a fost recepționat la o temperatură între 2°C și 8°C.

Notă: Dacă vaccinul este recepționat decongelat, la o temperatură între 2°C și 8°C, se verifică la primire dacă data de expirare a fost actualizată de către furnizorul local. Dacă nu se poate găsi noua dată EXP, se contactează furnizorul local, pentru a confirma data EXP pentru vaccinul păstrat la frigider. Se scrie **noua dată de expirare** pe cutie, înainte de introducerea vaccinului în frigider. **Data originală de expirare trebuie ștearsă** (vezi pct. 6.4).

b. Dacă este (sunt) congelat(e), se decongează flaconul (flacoanele) în frigider sau la temperatura camerei, înainte de administrare



SAU



Decongelare în frigider

- Când este păstrată congelată la o temperatură între -25°C și -15°C, pentru o cutie cu 10 sau 20 de flacoane este necesară o perioadă de aproximativ 13 ore pentru a se decongela, iar pentru un flacon individual este necesară o perioadă de aproximativ 2 ore pentru a se decongela, **la o temperatură între 2°C și 8°C**.
- Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, vezi instrucțiunile din secțiunea “Păstrare în frigider”.
- Flaconul trebuie păstrat în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină și pentru a înregistra data de expirare pentru condiții de păstrare diferite, dacă este cazul.


! A nu se recongela după decongelare.

Decongelare la temperatura camerei

- Când este păstrată congelată la o temperatură între -25°C și -15°C, o cutie cu 10 sau 20 de flacoane sau flacoanele individuale trebuie decongelate la o temperatură de maxim 25°C.
 - Pentru o cutie cu 10 sau 20 de flacoane este necesară o perioadă de aproximativ **4 ore** pentru a se decongela.
 - Pentru un flacon individual este necesară o perioadă de aproximativ **1 oră** pentru a se decongela.
- Vaccinul este stabil pentru o durată maximă de **12 ore la o temperatură între 9°C și 25°C**. Aceasta nu este o temperatură recomandată de păstrare sau transport, însă poate avea un impact

asupra deciziilor în cazul variațiilor temporare de temperatură.

- Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, vezi instrucțiunile din secțiunea „Păstrare în frigider”.

 A **nu** se recongela după decongelare.

c. Se inspectează flaconul și vaccinul

- JCOVDEN este o suspensie incoloră spre gălbui, limpede spre foarte opalescentă (pH 6-6,4).
- Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru depistarea oricăror urme de materie sub formă de particule și modificări de culoare, înainte de administrare.
- Înainte de administrare, flaconul trebuie inspectat vizual pentru depistarea oricăror crăpături sau anormalități, cum ar fi semne de deteriorare.

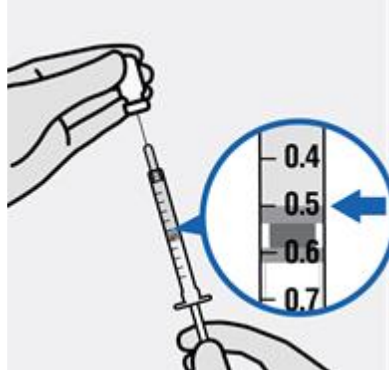
A nu se administra vaccinul în cazul în care oricare dintre acestea sunt prezente.

d. Prepararea și administrarea vaccinului




Se rotește ușor flaconul

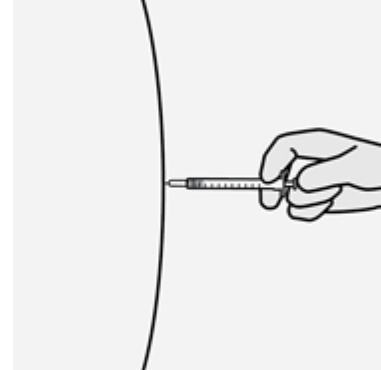
- Înainte de administrarea unei doze de vaccin, se amestecă cu grijă conținutul flaconului multidoză prin **rotirea ușoară, în poziție verticală, timp de 10 secunde.**
- A nu se agita.



Se extrag 0,5 ml

- Se utilizează un ac steril și o seringă sterilă pentru a extrage o doză unică de **0,5 ml** din flaconul multidoză (vezi pct. 4.2).

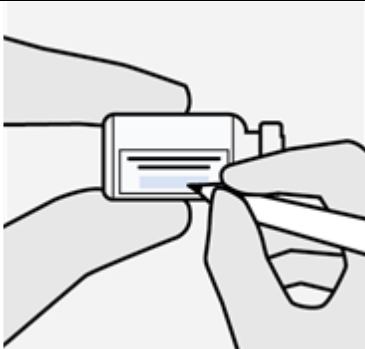
 **Un număr maxim de 5 doze poate fi extras din flaconul multidoză.** Se elimină toată cantitatea de vaccin rămasă în flacon după ce au fost extrase 5 doze.



Se injectează 0,5 ml


- Se administrează **doar prin injecție intramusculară**, în mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului (vezi pct. 4.2).

e. Păstrare după prima punționare



Se înregistrează data și ora la care flaconul trebuie eliminat

- După prima punționare a flaconului se înregistrează pe eticheta fiecărui flacon data și ora la care flaconul trebuie eliminat.

 Este de preferat să fie utilizat imediat după prima punționare.



- După prima punționare a flaconului, vaccinul poate fi păstrat la o temperatură între 2°C și 8°C timp de până la 6 ore.
- A se elimina vaccinul dacă nu este utilizat în acest interval.

SAU



- După prima punționare a flaconului, vaccinul poate fi păstrat la temperatura camerei (maxim 25°C) pentru o singură perioadă de până la 3 ore. (vezi pct. 6.3).
- A se elimina vaccinul dacă nu este utilizat în acest interval.

f. Eliminare

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru deșeuri farmaceutice. Scurgerile potențiale trebuie dezinfectate utilizând agenți cu acțiune virucidă împotriva adenovirusurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 martie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

03/2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.