

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

JCOVDEN stungulyf, dreifa
COVID-19 bóluefni (Ad26.COV2-S [raðbrigði])

2. INNIHALDSLÝSING

Fjölskammta hettuglas sem inniheldur 5 skammta sem hver er 0,5 ml.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Adenóveirutegund 26 sem tjáir SARS-CoV-2 gadda glýkópróteinið* (Ad26.COV2-S), ekki færri en 8,92 log₁₀ smiteiningar (Inf.U).

* Framleitt í PER.C6 TetR frumulínu og með raðbrigða DNA erfðatækni.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 2 mg af etanóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (stungulyf).

Litlaus eða aðeins gulleit, tær til mikið ópallýsandi dreifa (pH 6-6,4).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

JCOVDEN er ætlað til virkrar bólusetningar til þess að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum 18 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis á að vera samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einstaklingar 18 ára og eldri

Grunnbólusetning

JCOVDEN er gefið sem stakur 0,5 ml skammtur eingöngu með inndælingu í vöðva.

Örvunarskammtur

Gefa má JCOVDEN 0,5 ml örvunarskammt (seinni skammt) í vöðva minnst 2 mánuðum eftir grunnbólusetningu hjá einstaklingum 18 ára og eldri (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Gefa má JCOVDEN örvunarskammt (0,5 ml) sem ósamstæðan (heterologous) örvunarskammt eftir fulla grunnbólusetningu með samþykktu mRNA COVID-19 bóluefni. Tíminn sem á að líða áður en ósamstæði örvunarskammturinn er gefinn er sá sami og fyrir örvunarskammt af bóluefni sem notað var við grunnbólusetningu (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun JCOVDEN hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá eldri einstaklingum ≥ 65 ára. Sjá einnig kafla 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

JCOVDEN á eingöngu að gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva í upphandlegg.

Bóluefnið má ekki gefa með inndælingu í æð, bláæð, undir húð eða í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Sjá varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um staðfest heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð eftir bólusetningu með einhverju COVID-19 bóluefni (sjá einnig kafla 4.4).

Einstaklingar með sögu um háráðalekaheilkenni (sjá einnig kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum bráðaofnæmis. Viðeigandi lækni meðferð og -eftirlit á alltaf að vera til staðar ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins. Náð eftirlit er ráðlagt í minnst 15 mínútur eftir bólusetningu.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð þ.m.t. æða- og skreyjuviðbrögð (yfirlit), oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fram í tengslum við bólusetningu sem sálræn viðbrögð við nálarstungu. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirlits.

Samhliða veikindi

Bólusetningu á að fresta hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf þó að fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

Blóðstorkusjúkdómar

- **Heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð:** Í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN hefur örsjaldan komið fram samsetning af segamyndun og blóðflagnafæð, í sumum tilvikum ásamt blæðingu. Þar á meðal alvarleg tilvik segamyndunar í bláæðum á óvenjulegum stöðum, svo sem segamyndun í bláæðum heila, segamyndun í bláæðum í kviðarholi sem og segamyndun í slagæðum, samhliða blóðflagnafæð. Greint hefur verið frá banvænum tilvikum. Þessi tilvik komu fram innan fyrstu þriggja vikna eftir bólusetningu og komu oftast fram hjá einstaklingum yngri en 60 ára.
Segamyndun samhliða blóðflagnafæð krefst sérhæfðrar klínískrar meðhöndlunar. Heilbrigðisstarfsmenn eiga að fara eftir viðeigandi leiðbeiningum og/eða leita ráða hjá sérfræðingi (t.d. blóðsjúkdómalækni, sérfræðingi í storkusjúkdómum) til þess að greina og meðhöndla þetta ástand.
Einstaklingar sem hafa fengið heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð eftir bólusetningu með einhverju COVID-19 bóluefni eiga ekki að fá JCOVDEN (sjá einnig kafla 4.3).
- **Bláæðasegarek:** Í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN hefur bláæðasegarek í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram (sjá kafla 4.8). Taka skal tillit til þess hjá einstaklingum sem eru í aukinni hættu á bláæðasegareki.
- **Ónæmisblóðflagnafæð:** Örsjaldan hefur verið tilkynnt um ónæmisblóðflagnafæð með mjög lágum gildum blóðflagna (<20.000 í µl) í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN, yfirleitt innan fyrstu fjögurra vikna eftir gjöf JCOVDEN. Þ.m.t. eru tilvik með blæðingu og banvæn tilvik. Í sumum tilvikanna voru einstaklingar með sögu um ónæmisblóðflagnafæð. Ef einstaklingur er með sögu um ónæmisblóðflagnafæð skal hafa hættuna á lágum gildum blóðflagna í huga fyrir bólusetningu og ráðlagt er að mæla blóðflögur eftir bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum segareks og/eða blóðflagnafæðar. Leiðbeina skal þeim sem eru bólusettir um að leita tafarlaust læknaaðstoðar ef þeir fá einkenni svo sem mæði, brjóstverk, verk í fótlegg, þrota í fótlegg eða viðvarandi kviðverk í kjölfar bólusetningar. Auk þess skulu allir sem fá einkenni frá taugum, þ.m.t. slæman eða viðvarandi höfuðverk, flog, breytingar á andlegu ástandi eða þokusýn eftir bólusetningu eða sem eftir nokkra daga fá sjálfvakta blæðingu, mar í húð (depilblæðingar) á öðrum stöðum en þar sem bólusett var, leita strax læknaaðstoðar.

Einstaklinga sem greinast með blóðflagnafæð innan þriggja vikna frá bólusetningu með JCOVDEN á að rannsaka vandlega með tilliti til teikna um segamyndun. Sama á við um einstaklinga sem greinast með segamyndun innan þriggja vikna frá bólusetningu, þá á að rannsaka með tilliti til blóðflagnafæðar.

Hætta á blæðingu samfara lyfjagjöf í vöðva

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva á að gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá þeim sem eru á meðferð með blóðþynnunarlyfjum og þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhverja blóðstorkusjúkdóma (t.d. dreyrasyki) vegna þess að blæðing eða mar getur komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Háræðalekaheilkenni

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um háráðalekaheilkenni á fyrstu dögnum eftir bólusetningu með JCOVDEN og í sumum tilvikum leiddi það til dauða. Tilkynnt hefur verið um sögu um háráðalekaheilkenni. Háráðalekaheilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af bráðum bjúg, aðallega í útlimum, lágþrýstingi, blóðstyrkt (haemoconcentration) og blóðalbúmínlækkun. Sjúklingar með brátt tilfelli háráðalekaheilkennis eftir bólusetningu þurfa skjóta greiningu og

meðferð. Venjulega þarf að beita öflugri stuðningsmeðferð. Einstaklinga með þekkta sögu um háráðalekaheilkenni má ekki bólusetja með þessu bóluefni. Sjá einnig kafla 4.3.

Guillain-Barré heilkenni og þvermænubólga (transverse myelitis)

Örsjaldan hefur verið greint frá Guillain-Barré heilkenni og þvermænubólgu í kjölfar bólusetningar með JCOVDEN. Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum um Guillain-Barré heilkenni og þvermænubólgu til þess að tryggja rétta sjúkdómsgreiningu svo hægt sé að hefja fullnægjandi stuðningsmeðferð og útiloka aðrar orsakir.

Hætta á aukaverkunum sem koma örsjaldan fyrir eftir örvunarskammt

Hættan á aukaverkunum sem koma örsjaldan fyrir (svo sem blóðstorkusjúkdómum eins og heilkenni segamyndunar með blóðflagnafæð, háráðalekaheilkenni og Guillain-Barré heilkenni) eftir örvunarskammt með JCOVDEN hefur ekki enn verið skilgreind.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hefur ekki verið metið hjá ónæmisbældum einstaklingum, þ.m.t. hjá þeim sem eru á ónæmisbælandi meðferð. Hugsanlegt er að verkun JCOVDEN sé minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Tímalengd varnar

Ekki er þekkt hversu lengi vörn bóluefnisins varir þar sem klínískar rannsóknir þar sem það verður ákvarðað eru enn yfirstandandi.

Takmarkanir á áhrifum bóluefnisins

Vörn kemur fram um 14 dögum eftir bólusetningu. Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að bólusetning með JCOVDEN veiti öllum sem fá bólusetningu vörn (sjá kafla 5.1).

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Etanól

Lyfið inniheldur 2 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 0,5 ml skammti. Þetta litla magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Samhliðagjöf JCOVDEN og annarra bóluefna hefur ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun JCOVDEN á meðgöngu. Dýrarannsóknir á JCOVDEN benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal íhuga gjöf JCOVDEN á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort JCOVDEN skiljist út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Dýraránnsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

JCOVDEN hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Nokkrar aukaverkananna sem taldar eru upp í kafla 4.8 geta þó haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Grunnbólusetning (frumgreining)

Öryggi JCOVDEN var metið í yfirstandandi 3. stigs rannsókn (COV3001). Alls fengu 21.895 fullorðnir 18 ára og eldri stakan skammt af JCOVDEN sem grunnbólusetningu. Miðgildi aldurs var 52 ár (á bilinu 18-100 ár). Greining á öryggi var gerð strax og 2 mánaða eftirfylgni (miðgildi) eftir bólusetningu var náð. Eftirfylgni með öryggi lengri en >2 mánuðir liggur fyrir hjá 11.948 fullorðnum sem fengu JCOVDEN.

Í rannsókn COV3001 voru algengustu staðbundnu aukaverkanirnar sem greint var frá verkur á stungustað (48,6%). Algengustu altæku aukaverkanirnar voru höfuðverkur (38,9%), þreyta (38,2%), vöðvaverkir (33,2%) og ógleði (14,2%). Hiti (skilgreindur sem líkamshiti $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) kom fram hjá 9% þátttakenda. Flestar aukaverkanir komu fram innan 1-2 daga eftir bólusetningu og voru vægar til meðalmiklar og skammvinnar (1-2 dagar).

Aukaverkanabyrði (reactogenicity) var yfirleitt vægari og sjaldgæfari hjá eldri fullorðnum (763 fullorðnir ≥ 65 ára).

Öryggi lyfsins var almennt séð sambærilegt hjá þátttakendunum með eða án fyrri vísbendinga um SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf. Alls 2.151 (9,8%) fullorðinn sem var sermijákvæður í upphafi rannsóknarinnar fékk JCOVDEN.

Örvunarskammtur (seinni skammtur) eftir grunnbólusetningu með JCOVDEN

Öryggi JCOVDEN örvunarskammts (seinni skammts) sem var gefinn u.þ.b. 2 mánuðum eftir grunnbólusetninguna var metið í yfirstandandi slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (COV3009). Í heildargreiningarþýðinu (FAS), af þeim 15.708 fullorðnum 18 ára og eldri sem fengu 1 skammt af JCOVDEN, fengu alls 8.646 einstaklingar seinni skammt í tvíblinda fasanum. Í undirhóp með tilliti til aukaverkanabyrði, af þeim 3.016 einstaklingum sem fengu 1 skammt af JCOVDEN, fengu 1.559 einstaklingar seinni skammt í tvíblinda fasanum. Miðgildi aldurs einstaklinga var 53,0 ár (á bilinu: 18-99 ár). Við lokadagsetningu (25. júní 2021) var miðgildi eftirfylgni eftir örvunarskammtinn með JCOVDEN 38 dagar. Aukaverkanir sem safnað var (solicited) eftir örvunarskammtinn voru áþekkar aukaverkunum eftir fyrsta skammtinn. Engin ný öryggisræsimerki (safety signals) komu fram.

Örvunarskammtur eftir grunnbólusetningu með samþykktu mRNA COVID-19 bóluefni

Öryggi JCOVDEN örvunarskammts sem var gefinn minnst 12 vikum eftir grunnbólusetninguna með samþykktu mRNA COVID-19 bóluefnaáætlun var metið eftir 2 skammta af Spikevax

(49 einstaklingar) eða Comirnaty (51 einstaklingur) eða 1 skammt af JCOVDEN (50 einstaklingar). Miðgildi aldurs einstaklinga var 55,0 ár (á bilinu: 20-77 ár). Við lokadagsetningu (24. september 2021) höfðu 98,7% þátttakenda lokið eftirliti á degi 29 eftir örvunarbólusetningu (enginn hefur náð degi 91). Í kjölfar JCOVDEN ósamstæðs (heterologous) örvunarskammts voru aukaverkanir sem safnað var (solicited) áþekkar aukaverkunum eftir grunnbólusetningu með JCOVDEN eða samstæðan (homologous) örvunarskammt.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í rannsókn COV3001 eða eftir markaðssetningu eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$);

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$);

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$);

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá eftir bólusetningu með JCOVDEN

Líffæraflokkur	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Blóð og eitlar				Eitlakvilli		Ónæmisblóðflagnafæð
Ónæmiskerfi				Ofnæmi ^a , ofsakláði		Bráðaofnæmi ^b
Taugakerfi	Höfuðverkur		Skjálfti, sundl, náladofi	Snertiskynsminnkun	Guillain-Barré heilkenni	Þvermænubólga
Eyru og völungarhús				Eyrnasuð		
Æðar				Bláæðasegarek	Segamyndun samhliða blóðflagnafæð	Háræðalekaheilkenni, smáæðabólga í húð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti	Hnerri, verkur í munnkoki			
Meltingarfæri	Ógleði		Niðurgangur	Uppköst		
Húð og undirhúð			Útbrot, ofsvitnun			
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Liðverkir	Vöðva-máttleysi, verkur í útlím, bakverkur			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta, verkur á stungustað	Hiti, roði á stungustað, þroti á stungustað, hrollur	Þróttleysi, lasleiki			

^a Ofnæmi vísar til ofnæmisviðbragða í húð og undirhúð.

^b Tilvik fengin úr yfirstandandi opinni klínískri lyfjarannsókn í Suður-Afríku.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfínu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is og láta lotunúmer fylgja ef það liggur fyrir.

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá ofskömmun. Í 1./2. stigs rannsóknum þar sem stærri skammtur (allt að 2-faldur) var gefinn reyndist JCOVDEN þolast vel, þótt bólusetting einstaklingar greindu frá aukinni aukaverkanabyrði (aukinn verkur á bólusetningarstað, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, ógleði og hiti).

Við ofskömmun á að fylgjast með lífsmörkum og mögulega er einkennamedferð ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, önnur veirubóluefni, ATC-flokkur: J07BX03.

Verkunarháttur

JCOVDEN er eingilt bóluefni sem samanstendur af raðbrigða, manna adenóveirutegund 26 genaferju, sem getur ekki eftirmyndað sig og tjáir SARS-CoV-2 gadda (S) glýkóprótein í fullri lengd sem er stöðugt með tilliti til lögunar. Eftir gjöf er S glýkóprótein SARS-CoV-2 tjáð tímabundið og örvar bæði hlutleysandi mótefni og önnur virk S sértæk mótefni sem og frumubundna ónæmissvörun sem beinist gegn S mótefnavakanum, sem getur átt þátt í vörn gegn COVID-19.

Verkun

Verkun eftir grunnbólusetningu með stökum skammti

Frumgreining

Frumgreining (lokadagsetning 22. janúar 2021) á fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðar-rannsókn með lyfleysu (COV3001) var gerð í Bandaríkjunum, Suður-Afríku og löndum Rómönsku Ameríku þar sem lagt er mat á verkun, öryggi og ónæmissvörun eftir stakan skammt grunnbólusetningar með JCOVDEN til þess að koma í veg fyrir COVID-19 hjá fullorðnum 18 ára og eldri. Einstaklingar með óeðlilega starfsemi ónæmiskerfisins af völdum sjúkdóms, einstaklingar á ónæmisbælandi meðferð síðustu 6 mánuði sem og þungaðar konur voru útilokuð frá rannsókninni. Þátttakendur með HIV-sýkingu sem haldið var í jafnvægi með meðferð voru ekki útilokaðir. Bóluefni með markaðsleyfi, fyrir utan lifandi bóluefni, mátti gefa meira en 14 dögum fyrir og meira en 14 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni. Lifandi veikluð bóluefni með markaðsleyfi mátti gefa meira en 28 dögum fyrir eða meira en 28 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni.

Alls var 44.325 einstaklingum slembiraðað í samhliða hópa í hlutfallinu 1:1 og fengu JCOVDEN með inndælingu í vöðva eða lyfleysu. Alls fengu 21.895 fullorðnir JCOVDEN og 21.888 fullorðnir fengu lyfleysu. Þátttakendum var fylgt eftir og var miðgildi eftirfylgni u.þ.b. 2 mánuðir eftir bólusetningu.

Greiningarþýðið fyrir meginverkun náði til 39.321 einstaklings og þar af voru 38.059 SARS-CoV-2 einstaklingar sermineikvæðir við upphaf og 1.262 voru með óþekkta sermistöðu.

Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar einstaklinga við upphaf rannsóknar voru sambærilegir hjá þeim sem fengu JCOVDEN og þeim sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu fyrir meginverkun, hjá þeim sem fengu JCOVDEN, var miðgildi aldurs 52,0 ár (á bilinu: 18 til 100 ár); 79,7% (N=15.646) voru 18 til 64 ára [20,3% (N=3.984) voru 65 ára eða eldri og 3,8% (N=755) voru 75 ára eða eldri]; 44,3% voru konur; 46,8% voru frá Norður-Ameríku (Bandaríkjunum), 40,6% frá Rómönsku Ameríku og 12,6% frá Suður-Afríku. Við upphaf voru alls 7.830 (39,9%) einstaklingar með a.m.k. einn sjúkdóm fyrir sem

tengist aukinni hættu á verulegum COVID-19 sjúkdómi. Samhliða sjúkdómar voru m.a.: offita skilgreint sem líkamspýngdarstuðull ≥ 30 kg/m² (27,5%), háþrýstingur (10,3%), sykursýki tegund 2 (7,2%), HIV-sýking sem var stöðug/stjórn hafði náðst á (2,5%), alvarlegir hjartasjúkdómar (2,4%) og astmi (1,3%). Aðrir samhliða sjúkdómar voru til staðar hjá $\leq 1\%$ einstaklinga.

COVID-19 tilfelli voru staðfest á aðalrannsóknastofu byggt á niðurstöðu jákvæðs SARS-CoV-2 veiru RNA með notkun prófs sem byggir á kjarnsýrumögnun (PCR). Verkun bóluefnisins yfir heildina og eftir lykilaldurshópum er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Greining á verkun bóluefnisins gegn COVID-19^b hjá SARS-CoV-2 sermineikvæðum fullorðnum – greiningarþýðið fyrir meginverkun eftir stakan skammt

Undirhópur	JCOVDEN N=19.630		Lyfleysa N=19.691		% Verkun bóluefnis (95% CI) ^c
	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	
14 dögum eftir bólusetningu					
Allir þátttakendur ^a	116	3.116,6	348	3.096,1	66,9 (59,0; 73,4)
18 til 64 ára	107	2.530,3	297	2.511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65 ára og eldri	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75 ára og eldri	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 dögum eftir bólusetningu					
Allir þátttakendur ^a	66	3.102,0	193	3.070,7	66,1 (55,0; 74,8)
18 til 64 ára	60	2.518,7	170	2.490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65 ára og eldri	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75 ára og eldri	0	106,4	3	98,1	–

^a Samsettur aðalendapunktur samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

^b COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

^c Öryggisbil fyrir „alla þátttakendur“ var aðlagð til þess að innleiða tegundar I villueftirlit fyrir margar prófanir. Öryggisbil fyrir aldurshópa er birt óaðlagð.

Verkun bóluefnisins gegn verulegu COVID-19 er sýnd í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3: Greiningar á verkun bóluefnisins gegn verulegu COVID-19^a hjá SARS-CoV-2 sermineikvæðum fullorðnum – greiningarþýðið fyrir meginverkun eftir stakan skammt

Undirhópur	JCOVDEN N=19.630		Lyfleysa N=19.691		% Verkun bóluefnis (95% CI) ^b
	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	COVID-19 tilfelli (n)	Mannár	
14 dögum eftir bólusetningu					
Veruleg	14	3.125,1	60	3.122,0	76,7 (54,6; 89,1) ^c
28 dögum eftir bólusetningu					
Veruleg	5	3.106,2	34	3.082,6	85,4 (54,2; 96,9) ^d

^a Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

^b Öryggisbil var aðlagð til þess að innleiða tegundar I villueftirlit fyrir margar prófanir.

Af þessum 14 verulegu tilfellum í JCOVDEN hópnum og 60 í lyfleysuhópnum, sem komu fram í fyrsta lagi 14 dögum eftir bólusetningu, voru 2 í JCOVDEN hópnum og 6 í lyfleysuhópnum lagðir inn á sjúkrahús. Þrír einstaklingar létust (allir í lyfleysuhópnum). Meirihluti verulegra tilfella sem eftir stóðu uppfylltu eingöngu viðmiðið um súrefnismettun (SpO₂) fyrir verulegan sjúkdóm ($\leq 93\%$ í venjulegu andrúmslofti).

Uppfærðar greiningar

Uppfærðar greiningar á verkun í lok tvíblinda fasans (lokadagsetning 9. júlí 2021) voru gerðar með viðbótartilvikum staðfests COVID-19 sjúkdóms sem söfnuðust upp meðan á blindaðri eftirfylgni með samanburði við lyfleysu stöð, þar sem miðgildi eftirfylgni var 4 mánuðir eftir stakan skammt af JCOVDEN.

Tafla 4: Greining á verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum og verulegu COVID-19 – 14 dögum og 28 dögum eftir stakan skammt

Endapunktur ^c	JCOVDEN		Lyfleysa		% verkun bóluefnis (95% CI)
	N=19.577 ^d		N=19.608 ^d		
	COVID-19 tilfelli (n)	Persónuár	COVID-19 tilfelli (n)	Persónuár	
14 dögum eftir bólusetningu					
<i>COVID-19 með einkennum</i>	484	6.685,6	1.067	6.440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18 til 64 ára	438	5.572,0	944	5.363,6	55,3 (49,9; 60,2)
65 ára og eldri	46	1.113,6	123	1.076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75 ára og eldri	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)
<i>Verulegt COVID-19</i>	56	6.774,6	205	6.625,2	73,3 (63,9; 80,5)
18 til 64 ára	46	5.653,8	175	5.531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65 ára og eldri	10	1.120,8	30	1.093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75 ára og eldri	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
28 dögum eftir bólusetningu					
<i>COVID-19 með einkennum</i>	433	6.658,4	883	6.400,4	52,9 (47,1; 58,1)
18 til 64 ára	393	5.549,9	790	5.330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65 ára og eldri	40	1.108,5	93	1.069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75 ára og eldri	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
<i>Verulegt COVID-19</i>	46	6.733,8	176	6.542,1	74,6 (64,7; 82,1)
18 til 64 ára	38	5.619,2	150	5.460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65 ára og eldri	8	1.114,6	26	1.081,6	70,1 (32,1; 88,3)

75 ára og eldri	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)
-----------------	---	-------	---	-------	------------------------

- ^a COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.
- ^b Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.
- ^c Samsettur aðalendapunktur samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.
- ^d Verkunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun

Meira en 14 dögum eftir bólusetningu var sjúkráhusinnlögn nauðsynleg í 18 COVID-19 tilfellum sem staðfest voru með sameindaprófi í JCOVDEN hópnum samanborið við 74 í lyfleysuhópnum, sem leiðir til 76,1% (aðlagð 95% CI: 56,9; 87,7) verkunar bóluefnisins. Í alls 5 tilfellum í JCOVDEN hópnum var innlögn á gjörgæsludeild nauðsynleg samanborið við 17 í lyfleysuhópnum og í 4 tilfellum í JCOVDEN hópnum var öndunarvél nauðsynleg samanborið við 8 í lyfleysuhópnum.

Verkun bóluefnisins gegn einkennalausum sýkingum minnst 28 dögum eftir bólusetningu var 28,9% (95% CI: 20,0; 36,8) og gegn öllum SARS-CoV-2 sýkingum 41,7% (95% CI: 36,3; 46,7).

Undirhópagreiningar á meginverkunarendapunkti sýndu svipað punktmat með tilliti til verkunar hjá karl- og kvenkynspáttakendum sem og þáttakendum með og án samhliða sjúkdóma sem tengjast mikilli hættu á verulegu COVID-19.

Samantekt á verkun bóluefnisins eftir afbrigði stofns er sýnd í töflu 5 hér á eftir:

Tafla 5: Samantekt á verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum^a og verulegu COVID-19^b eftir afbrigði stofns eftir stakan skammt

Afbrigði	Upphaf	Alvarleiki	
		COVID-19 með einkennum % verkun bóluefnis (95% CI)	Verulegt COVID-19 % verkun bóluefnis (95% CI)
Viðmið	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	71,5% (57,3; 81,4)	89,7% (57,3; 98,8)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	58,2% (35,0; 73,7)	93,1% (54,4; 99,8)
Alpha (B.1.1.7)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	70,1% (35,1; 87,6)	51,1% (-241,2; 95,6)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	70,2% (35,3; 87,6)	51,4% (-239,0; 95,6)
Beta (B.1.351)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	38,1% (4,2; 60,4)	70,2% (28,4; 89,2)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	51,9% (19,1; 72,2)	78,4% (34,5; 94,7)
Gamma (P.1)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	36,4% (13,9; 53,2)	63,3% (18,3; 85,0)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	36,5% (14,1; 53,3)	63,6% (18,8; 85,1)
Zeta (P.2)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	64,8% (47,3; 77,0)	91,1% (38,8; 99,8)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	64,1% (42,5; 78,3)	87,9% (9,4; 99,7)
Mu (B.1.621)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	35,8% (1,5; 58,6)	79,4% (38,1; 94,9)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	35,9% (1,7; 58,7)	79,5% (38,5; 94,9)
Lambda (C.37)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	10,0% (-39,5; 42,0)	67,4% (-30,6; 94,3)

	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	10,1% (-39,2; 42,1)	67,6% (-29,8; 94,4)
Delta (B.1.617.2/A Y.1/AY.2)	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	-6,0% (-178,3; 59,2)	NE* NE*
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	-5,7% (-177,7; 59,2)	NE* NE*
Önnur	Minnst 14 dögum eftir bólusetningu	73,2% (65,4; 79,4)	81,4% (59,8; 92,5)
	Minnst 28 dögum eftir bólusetningu	69,0% (59,1; 76,8)	75,7% (46,2; 90,3)

^a COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

^b Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

* Ef færri en 6 tilfelli koma fram við endapunkt þá er verkun bóuefnis ekki sýnd. NE = ekki hægt að meta.

Verkun tveggja skammta af JCOVDEN gefnir með 2 mánaða millibili

Lokagreining á verkun (lokadagsetning 25. júní 2021) á fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (COV3009) var gerð í Norður-Ameríku og Rómönsku Ameríku, Afríku, Evrópu og Asíu til að meta verkun, öryggi og ónæmissvörun 2 skammta af JCOVDEN sem eru gefnir með 56 daga millibili. Einstaklingar með óeðlilega starfsemi ónæmiskerfisins af völdum sjúkdóms, einstaklingar á ónæmisbælandi meðferð síðustu 6 mánuði sem og þungaðar konur voru útilokuð frá rannsókninni. Þátttakendur með HIV-sýkingu sem haldið var í jafnvægi með meðferð voru ekki útilokaðir. Bóluefni með markaðsleyfi, fyrir utan lifandi bóluefni, mátti gefa meira en 14 dögum fyrir og meira en 14 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni. Lifandi veikluð bóluefni með markaðsleyfi mátti gefa meira en 28 dögum fyrir eða meira en 28 dögum eftir bólusetninguna í rannsókninni.

Alls var 31.300 einstaklingum slembiraðað í tvíblinda fasa rannsóknarinnar. Alls voru 14.492 (46,3%) einstaklingar í verkunarþýði samkvæmt rannsóknaráætluninni (7.484 einstaklingar fengu JCOVDEN og 7.008 einstaklingar fengu lyfleysu). Þátttakendum var fylgt eftir í 36 daga (miðgildi) (á bilinu: 0-172 dagar) eftir bólusetningu.

Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar einstaklinga við upphaf rannsóknar voru sambærilegir hjá þeim sem fengu a.m.k. tvo skammta af JCOVDEN og þeim sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu fyrir meginverkun, hjá þeim sem fengu 2 skammta af JCOVDEN, var miðgildi aldurs 50,0 ár (á bilinu: 18 til 99 ár); 87,0% (N=6.512) voru 18 til 64 ára [13,0% (N=972) voru 65 ára eða eldri og 1,9% (N=144) voru 75 ára eða eldri]; 45,4% voru konur; 37,5% voru frá Norður-Ameríku (Bandaríkjunum), 51,0% frá Evrópu (að meðtöldu Bretlandi), 5,4% frá Suður-Afríku, 1,9% frá Filippseyjum og 4,2% frá Rómönsku Ameríku. Við upphaf voru alls 2.747 (36,7%) einstaklingar með a.m.k. einn sjúkdóm fyrir sem tengist aukinni hættu á að þróa með sér verulegan COVID-19 sjúkdóm. Samhliða sjúkdómar voru m.a.: offita skilgreint sem líkamsþyngdarstuðull ≥ 30 kg/m² (24,6%), háþrýstingur (8,9%), kæfisvefn (6,7%), sykursýki tegund 2 (5,2%), alvarlegir hjartasjúkdómar (3,6%), astmi (1,7%) og HIV-sýking sem var stöðug/stjórn hafði náðst á (1,3%). Aðrir samhliða sjúkdómar voru til staðar hjá $\leq 1\%$ einstaklinga.

Verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum og verulegu COVID-19 er sýnd í töflu 6 hér á eftir:

Tafla 6: Greining á verkun bóluefnisins gegn COVID-19 með einkennum^a og verulegu COVID-19^b – 14 dögum eftir örvunarskammt (seinni skammt)

Endapunktur	JCOVDEN N=7.484 ^c		Lyfleysa N=7.008 ^c		% verkun bóluefnis (95% CI) ^d
	COVID-19 tilfelli (n)	Persónuár	COVID-19 tilfelli (n)	Persónuár	
COVID-19 með einkennum	14	1730,0	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Verulegt COVID-19	0	1730,7	8 ^e	1598,9	100 (32,6; 100,0)

^a COVID-19 með einkennum þar sem jákvæð RT-PCR niðurstaða var nauðsynleg og a.m.k. 1 einkenni eða teikn frá öndunarvegi eða 2 önnur altæk einkenni eða teikn, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

^b Lokaákvörðun um hvort tilfelli töldust veruleg COVID-19 tilfelli var tekin af sjálfstæðri matsnefnd, sem lagði einnig mat á alvarleika sjúkdómsins samkvæmt skilgreiningu í leiðbeiningum FDA.

^c Verkunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun.

^d Öryggisbil var aðlagð til þess að innleiða tegundar I villueftirlit fyrir margar prófanir.

^e Af þeim 8 þátttakendum sem voru með verulegan sjúkdóm var 1 lagður inn á gjörgæsludeild.

U.þ.b. 68% af stofnum sem staðfestir voru miðlægt höfðu verið raðgreindir fyrir þessa greiningu (júlí 2021). Niðurstöður bráðabirgðagreiningar á afbrigðum þar sem næg tilfelli voru til staðar fyrir túlkun sem skiptir máli (Alpha [B.1.1.7] og Mu [B.1.621]) sýndu að eftir fyrsta skammt af JCOVDEN var verkun 14 dögum eftir skammt 1 (dagur 15-dagur 56) fyrir þessi tvö afbrigði 71,6% [95% CI: 43,2; 86,9] og 43,9% [95% CI: -43,4; 79,6]. Eftir seinni skammtinn (≥ 71 dagur) var verkun gegn Alpha 94,2% [95% CI: 62,9; 99,9] og gegn Mu 63,1% [95% CI: -27,9; 91,6]. Þess vegna var ekki sýnt fram á tölfræðilega marktæka verkun gegn Mu. Aðeins fáein Delta tilfelli voru til staðar (2 í JCOVDEN hópnum og 1 í lyfleysuhópnum) og engin tilfelli með viðmiðunarstofni, hvorki hjá hópnum sem fékk JCOVDEN né hópnum sem fékk lyfleysu, í eftirfylgni 14 dögum eftir örvunarskammtinn (≥ 71 dagur).

Verkun bóluefnisins gegn einkennalausum sýkingum minnst 14 dögum eftir seinni bólusetningu var 34,2% (95% CI: -6,4; 59,8).

Ónæmissvörun við örvunarskammti (seinni skammti) í kjölfar grunnbólusetningar með JCOVDEN

Tekið skal fram að fylgni ónæmissvörunar og verndar hefur ekki verið staðfest. Í 2. stigs rannsókn (COV2001) fengu einstaklingar á aldrinum 18 ára til og með 55 ára og 65 ára og eldri JCOVDEN örvunarskammt u.þ.b. 2 mánuðum eftir grunnbólusetninguna. Ónæmissvörun var metin með því að mæla hlutleysandi mótefni SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 stofns með viðurkenndri greiningu á hlutleysandi villigerð veiru (wild-type virus neutralisation assay, wtVNA). Upplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir hjá 39 einstaklingum, þar af eru 15 þeirra 65 ára og eldri, og þær eru teknar saman í töflu 7.

Tafla 7: SARS-CoV-2 hlutleysandi villigerð VNA-VICTORIA/1/2020 (IC50), rannsókn COV2001 hópur 1, ónæmissvörunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun*

	Upphafsgildi (dagur 1)	28 dögum eftir grunn- bólusetningu (dagur 29)	Fyrir örvunar- skammt (dagur 57)	14 dögum eftir örvunar- skammt (dagur 71)	28 dögum eftir örvunar- skammt (dagur 85)
N	38	39	39	39	38
Margfeldis meðaltals títur (95% CI)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	518 (354; 758)	424 (301; 597)
Hækkun margfeldis- meðaltals (95% CI) frá því fyrir örvunarskammt	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,1)	1,8 (1,4; 2,4)

LLOQ = Lægri magngreiningarmörk

* PPI set: Ónæmissvörunarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun felur í sér alla slembiraðaða og bólusetta einstaklinga sem upplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir um, fyrir utan þá sem eru með mikil frávík frá rannsóknaráætluninni sem gert er ráð fyrir að hafi áhrif á niðurstöður ónæmissvörunar. Að auki voru einstaklingar þar sem sýni voru fengin eftir að bólusetning hafði fallið úr eða einstaklingar með náttúrulega SARS-CoV-2 sýkingu sem kom fram eftir skimun (ef það á við) útilokaðir frá greiningunni.

Einnig komu fram hækkningar á hlutleysandi mótefnum og bindandi mótefnum samanborið við viðmiðunarstofn SARS-CoV-2 í rannsóknum COV1001, COV1002 og COV2001 hjá takmörkuðum fjölda þátttakenda eftir örvunarskammt sem var gefinn eftir 2, 3 og 6 mánuði, samanborið við gildin fyrir örvunarskammt. Í heildina jukust margfeldis meðaltals títrar frá því fyrir örvunarskammt þar til 1 mánuði eftir örvunarskammt á bilinu 1,5 til 4,4 falt fyrir hlutleysandi mótefni og 2,5 til 5,8 falt fyrir bindandi mótefni. Tvöfalt lægri mótefnagildi sáust 4 mánuðum eftir 2 mánaða örvunarskammt, samanborið við 1 mánuði eftir 2 mánaða örvunarskammt. Mótefnagildi voru eigi að síður hærri en mótefnagildi eftir stakan skammt á svipuðum tímamarki. Þessi gögn styðja gjöf örvunarskammts sem er gefinn með millibili sem er 2 mánuðir eða lengra eftir grunnbólusetningu.

Ónæmissvörun við örvunarskammti í kjölfar grunnbólusetningar með samþykktu mRNA COVID-19 bóluefni

Óháð 1./2. stigs opin klínísk rannsókn (NCT04889209) var gerð í Bandaríkjunum til að meta ósamstæðan (heterologous) örvunarskammt með JCOVDEN. Ónæmissvörun var metin með því að nota psVNA próf byggt á lentiveiru sem tjáir SARS-CoV-2 gaddaprótein með D614G stökkbreytingu. Vegna takmarkaðrar stærðar úrtaks er munur sem kemur fram aðeins lýsandi. Í rannsókninni var fullorðnum einstaklingum sem höfðu lokið grunnbólusetningu með 2 skömmtum af Spikevax (N=151), stökum skammti af JCOVDEN (N=156) eða 2 skömmtum af Comirnaty (N=151) minnst 12 vikum fyrir skráningu í rannsóknina og voru ekki með sögu um SARS-CoV-2 sýkingu, slembiraðað 1:1:1 og fengu örvunarskammt með einu af þremur bóluefnum: Spikevax, JCOVDEN eða Comirnaty. Hlutleysandi mótefnatítrar voru metnir á degi 1 fyrir gjöf örvunarskammts og á degi 15 og degi 29 eftir örvunarskammtinn. Sýnt var fram á svörun við örvunarskammti JCOVDEN án tillits til grunnbólusetningar. Mótefnagildið á degi 15 eftir ósamstæðan örvunarskammt með JCOVDEN var lægra en eftir samstæðan (homologous) örvunarskammt með samþykktu mRNA bóluefni en á degi 29 voru hlutleysandi mótefnatítrar nokkurn veginn eins í báðum meðferðaráætlunum. Gögn benda til þess að samstæð meðferðaráætlun með JCOVDEN leiði til minni mótefnasvörunar samanborið við ósamstæðan örvunarskammt með samþykktu mRNA bóluefni. Ekki er þekkt hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Aðeins skammtímaupplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir, langtímavernd og -ónæmisminni eru ekki þekkt eins og er.

Eldri einstaklingar

JCOVDEN var metið hjá einstaklingum 18 ára og eldri. Verkun JCOVDEN var sambærileg milli eldri einstaklinga (≥ 65 ára) og yngri einstaklinga (18-64 ára).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á JCOVDEN hjá einum eða fleiri undirhópum barna til að koma í veg fyrir COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

JCOVDEN hefur ekki verið metið með tilliti til eiturverkana á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifa. Ekki er gert ráð fyrir að þættir bóluefnisins hafi eiturverkanir á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Eiturverkanir á æxlun og frjósemi

Eiturverkanir á æxlun og frjósemi hjá kvendýrum voru metnar í sameinaðri rannsókn á fósturvísis-fósturþroska og þroska fyrir og eftir fæðingu hjá kaninum. Í rannsókninni var fyrsta bólusetning JCOVDEN gefin kvenkyns kaninum í vöðva 7 dögum fyrir mökun í skömmum sem jafngilda 2-földum ráðlögðum skammti hjá mönnum og í kjölfarið tvær bólusetningar með sama skammti á meðgöngu (þ.e. á 6. og 20. degi meðgöngu). Engin áhrif á frjósemi kvendýra, meðgöngu, eða fósturvísis-fósturþroska eða þroska afkvæmis komu fram í tengslum við bóluefnið. SARS-CoV-2 S prótein-sértækur mótefnatítri kom í ljós hjá mæðrum og einnig fósturum og afkvæmum þeirra sem bendir til að mótefni frá mæðrum hafi borist í fóstur á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um JCOVDEN varðandi útskilnað bóluefnisins í mjólk.

Að auki gaf hefðbundin rannsókn á eiturverkunum (eftir endurtekna skammta) með JCOVDEN hjá kaninum ekki til kynna áhrif á æxlunarferi hjá karldýrum sem myndu skerða frjósemi karldýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

10 hettuglasa pakkning

2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HBCD)
Sítrónusýrueinhýdrat
Etanól
Saltsýra
Polysorbat 80
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð
Trínatríumsítrat díhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

20 hettuglasa pakkning

2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HBCD)
Sítrónusýrueinhýdrat
Etanól
Saltsýra
Polysorbat 80
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynna.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár þegar geymt við -25°C til -15°C.

Þegar bóluefnið hefur verið tekið úr frysti má geyma órofið hettuglas í kæli við 2°C til 8°C, varið gegn ljósi, í eitt tímabil sem er allt að 11 mánuðir án þess að fara fram yfir prentaða fyrningardagsetningu (EXP).

Ekki má frysta aftur bóluefni sem hefur þiðnað.

Sjá sérstakar varúðarreglur við geymslu í kafla 6.4.

Opið hettuglas (eftir að stungið hefur verið á hettuglasið)

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika bóluefnisins við notkun, þ.m.t. í flutningi, í 6 klst. við 2°C til 25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á helst að nota bóluefnið strax eftir að stungið hefur verið á hettuglasið; þó má geyma bóluefnið við 2°C til 8°C í að hámarki 6 klst. eða áfram við stofuhita (að hámarki 25°C) í allt að 3 klst. eftir að stungið hefur verið á hettuglasið. Eftir þennan tíma er geymsla við notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið frosið við -25°C til -15°C. Fyrningardagsetning fyrir geymslu við -25°C til -15°C er prentuð á hettuglasið og öskjuna á eftir EXP.

Eftir geymslu í frysti við -25°C til -15°C má þiða bóluefnið við 2°C til 8°C eða við stofuhita:

- við 2°C til 8°C: askja með 10 eða 20 hettuglösum þiðnar á u.þ.b. 13 klst. og stakt hettuglas þiðnar á u.þ.b. 2 klst.
- við stofuhita (að hámarki 25°C): askja með 10 eða 20 hettuglösum þiðnar á u.þ.b. 4 klst. og stakt hettuglas þiðnar á u.þ.b. 1 klst.

Bóluefnið má einnig geyma í kæli eða flytja við 2°C til 8°C í eitt tímabil sem er allt að 11 mánuðir án þess að fara fram yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna (EXP). Þegar bóluefnið er flutt í 2°C til 8°C geymslu verður að skrifa uppfærða fyrningardagsetningu á öskjuna og nota skal bóluefnið eða farga því fyrir uppfærðu fyrningardagsetninguna. Strika skal yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna. Bóluefnið má einnig flytja við 2°C til 8°C svo framarlega sem geymsluskilyrði (hitastig, tími) séu eins og við á.

Ekki má frysta aftur bóluefni sem hefur þiðnað.

Geymið hettuglösin í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

JCOVDEN í órofnu hettuglasi er stöðugt í alls 12 klst. við 9°C til 25°C. Þetta eru ekki ráðlagðar geymslu- eða flutningsaðstæður en geta verið leiðbeinandi við tímabundin frávik á hitastigi meðan á 11 mánaða geymslu við 2°C til 8°C stendur.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

2,5 ml af dreiflu í fjölskammta hettuglasi (úr gleri af tegund I) með gúmmítappa (klóróbútýl með húðuðu yfirborði úr flúorfjöllíðu), álinnsigli og bláu plastloki. Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem hver er 0,5 ml.

Pakkning með 10 eða 20 fjölskammta hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf

Meðhöndlun bóludefnisins á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns sem viðhefur smitgát til að viðhalda sæfingu hvers skammts.

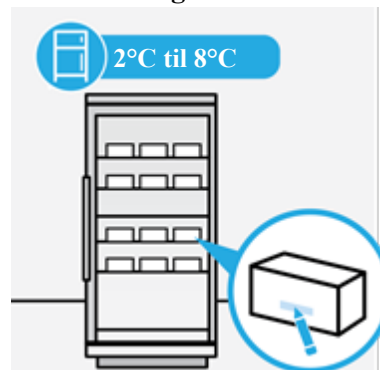
- Bóludefnið er tilbúið til notkunar þegar það hefur þiðnað.
- Bóludefnið má afhenda frosið við -25°C til -15°C eða þiðið við 2°C til 8°C .
- Bóludefni sem hefur þiðnað má ekki frysta aftur.
- Geymið hettuglösin í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi og til að skrá á fyrningardagsetningu fyrir mismunandi geymsluskilyrði, ef við á.

a. Geymsla við móttöku bóludefnisins

EF BÓLUDEFNIÐ ER MÓTTÉKIÐ FROSID VIÐ -25°C til -15°C er hægt að:



EÐA



Geyma í frysti

- Bóludefnið má geyma og flytja í frysti við -25°C til -15°C .
- Fyrningardagsetning fyrir geymslu er prentuð á hettuglasið og öskjuna á eftir EXP (sjá kafla 6.4).

Geyma í kæli

- Bóludefnið má einnig geyma og flytja við 2°C til 8°C í eitt tímabil sem er **allt að 11 mánuðir**, án þess að fara fram yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna (EXP).
- Þegar bóludefnið er flutt yfir í **kæli í 2°C til 8°C** verður að skrifa uppfærða fyrningardagsetningu á öskjuna og nota skal bóludefnið eða farga því fyrir uppfærðu fyrningardagsetninguna. **Strika skal yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna** (sjá kafla 6.4).

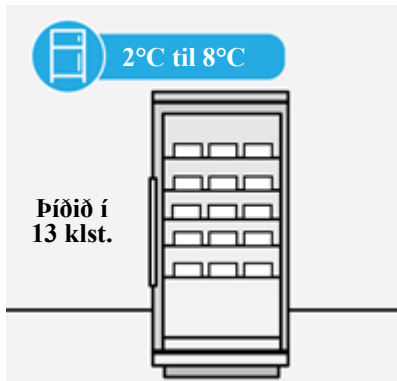
EF BÓLUEFNIÐ ER MÓTTÉKIÐ ÞÍÐIÐ VIÐ 2°C til 8°C á að geyma það í kæli:



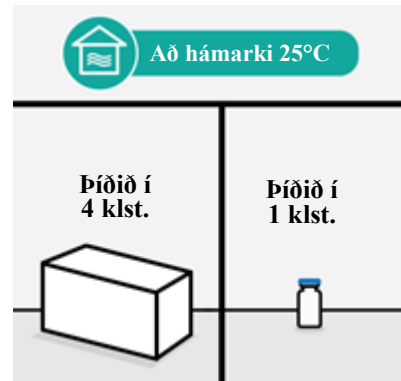
⚠ Ekki má frysta aftur bóluefnið ef það er móttékið þíðið við 2°C til 8°C.

Athugið: Ef bóluefnið er móttékið í kæli við 2°C til 8°C á að athuga hvort fyrningardagsetningin hafi verið uppfærð við móttöku hjá dreifingaraðila. Ef nýja EXP dagsetningin finnst ekki hafið þá samband við dreifingaraðila til þess að staðfesta EXP dagsetningu fyrir geymslu í kæli. Skrifðu **nýju fyrningardagsetninguna** á öskjuna áður en bóluefnið er látið í kælinn. **Strika skal yfir upprunalegu fyrningardagsetninguna** (sjá kafla 6.4).

b. Við geymslu í frysti á að þíða hettuglösin í kæli eða við stofuhita fyrir gjöf



EDA



Þíðið í kæli

- Eftir geymslu í frysti við -25°C til -15°C mun askja með 10 eða 20 hettuglösum þíðna á u.þ.b. 13 klst. og stök hettuglös þíðna á u.þ.b. 2 klst. **við 2°C til 8°C**
- Sjá leiðbeiningar í kaflanum „Geyma í kæli“ ef bóluefnið er ekki notað strax.
- Geyma verður hettuglasið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi og til að skrá fyrningardagsetningu á fyrir mismunandi geymsluskilyrði, ef við á.

⚠ Bóluefni sem hefur þíðnað má ekki frysta aftur.

Þíðið við stofuhita

- Eftir geymslu í frysti við -25°C til -15°C á að þíða öskju með 10 eða 20 hettuglösum eða stök hettuglös við stofuhita að hámarki 25°C.
- Askja með 10 eða 20 hettuglösum þíðnar á u.þ.b. 4 klst.
- Stök hettuglös þíðna á u.þ.b. 1 klst.
- Bóluefnið er stöðugt í alls 12 klst. við 9°C til 25°C. Þetta eru ekki ráðlagðar geymslu- eða flutningsaðstæður en geta verið leiðbeinandi við tímabundin frávik á hitastigi.
- Sjá leiðbeiningar í kaflanum „Geyma í kæli“ ef bóluefnið er ekki notað strax.

⚠ Bóluefni sem hefur þíðnað **má ekki** frysta aftur.

c. Skoðið hettuglasið og bóluefnið

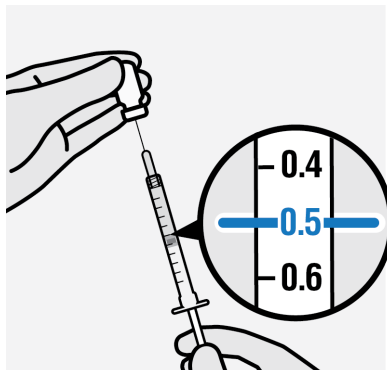
- JCOVDEN er litlaus eða aðeins gulleit, tær til mikið ópallýsandi dreifa (pH 6-6,4).
- Bóluefnið á að skoða fyrir gjöf með tilliti til agna eða óeðlilegs litar.
- Hettuglasið á að skoða fyrir gjöf með tilliti til sprungna eða einhverra frávíka, t.d. ef merki eru um að átt hafi verið við glasið. Ekki má gefa bóluefnið ef eitthvað af þessu á við.

d. Undirbúningur og gjöf bóluefnisins



Sveiflið hettuglasinu gætilega

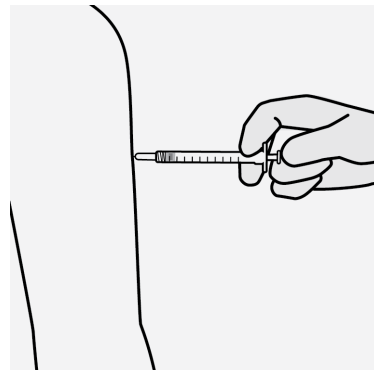
- Áður en skammtur af bóluefninu er gefinn á að sveifla hettuglasinu gætilega í **uppréttri stöðu í 10 sekúndur**.
- **Ekki hrista.**



Dragið upp 0,5 ml

- Notið sæfða nál og sæfða sprautu til að draga upp stakan **0,5 ml** skammt úr fjölskammta hettuglasinu (sjá kafla 4.2).

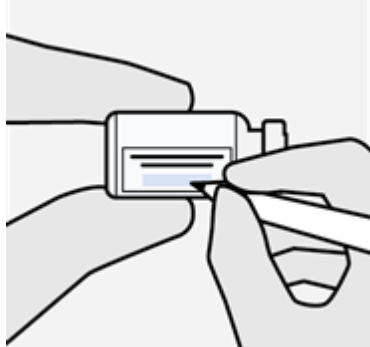
⚠ Hægt er að draga upp að hámarki 5 skammta úr fjölskammta hettuglasinu. Onotuðu bóluefni í hettuglasinu á að farga þegar 5 skammtar hafa verið dregnir upp.



Gefið 0,5 ml með inndælingu

- Gefið **eingöngu með inndælingu í vöðva**, í axlarvöðva í upphandlegg (sjá kafla 4.2).

e. Geymsla eftir að stungið hefur verið á hettuglasið



Skráíð dagsetningu og tíma þegar á að farga hettuglasinu

- Þegar stungið hefur verið á hettuglas á að skrá hvenær farga á bóluefninu (dagsetningu og tíma) á merkimiða hettuglassins.




- Þegar stungið hefur verið á hettuglasið má geyma bóluefnið við **2°C til 8°C í allt að 6 klst.**
- Fargið ef bóluefnið er ekki notað innan þess tíma.

EDA



- Þegar stungið hefur verið á hettuglasið má geyma bóluefnið við **stofuhita (að hámarki 25°C)** í eitt tímabil sem er **allt að 3 klst.** (sjá kafla 6.3).

 Notið helst strax eftir að stungið hefur verið á hettuglasið í fyrsta sinn.

- Fargið ef bóluefnið er ekki notað innan þess tíma.

f. Förgun

Farga skal öllum bóluefnaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um lyfjaúrgang. Ef eitthvað hellist niður á að sótthreinsa með efnum með veirueyðandi virkni gegn adenóveiru.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. mars 2021.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. janúar 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

05/2022

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.