# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

JCOVDEN suspenzija za injiciranje
cepivo proti COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinantno])

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala, ki vsebuje 5 odmerkov po 0,5 ml.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje:
adenovirus tipa 26, ki kodira glikoprotein bodice virusa SARS-CoV-2* (Ad26.COV2-S), v količini najmanj 8,92 $\log_{10}$ infektivnih enot (Inf.U).
* pridobljen v celični liniji PER.C6 TetR s tehnologijo rekombinantne DNK

Cepivo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Pomožne snovi z znanim učinkom

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 2 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)

brezbarvna do rahlo rumena, bistra do močno opalescentna suspenzija (pH 6-6,4)

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo JCOVDEN je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 18 let in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

*Posamezniki, stari 18 let in več*

Primarno cepljenje

Cepivo JCOVDEN se daje v enkratnem odmerku 0,5 ml samo z intramuskularno injekcijo.

Poživitveni odmerek

Poživitveni odmerek (drugi odmerek) cepiva JCOVDEN se lahko daje intramuskularno v odmerku 0,5 ml vsaj 2 meseca po primarnem cepljenju pri posameznikih, starih 18 let ali več (glejte tudi poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN (0,5 ml) se lahko pri posameznikih, starih 18 let ali več, daje kot heterologni poživitveni odmerek po zaključku primarnega cepljenja z mRNK cepivom proti COVID-19 ali z adenovirusnim vektorskim cepivom proti COVID-19. Odmerni interval za heterologni poživitveni odmerek je enak tistimu, ki je odobren za poživitveni odmerek cepiva, uporabljenega za primarno cepljenje (glejte tudi poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost cepiva JCOVDEN pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

*Starejša populacija*

Odmerka pri starejših posameznikih (≥ 65 let) ni treba prilagajati. Glejte tudi poglavji 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Cepivo JCOVDEN je namenjeno samo za intramuskularno injiciranje, po možnosti v deltoidno mišico na nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, intravensko, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe, ki so potrebni pred dajanjem cepiva, glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede rokovanja in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Potrjen sindrom tromboze s trombocitopenijo (TTS – thrombosis with thrombocytopenia syndrome) v anamnezi po cepljenju s katerim koli cepivom proti COVID-19 (glejte tudi poglavje 4.4).

Posamezniki, ki so že imeli epizode sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome) (glejte tudi poglavje 4.4).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Poročali so o primerih anafilaksije. Vedno morajo biti na voljo ustrezne možnosti za zdravljenje in spremljanje, če bi se po cepljenju pojavila anafilaktična reakcija. Cepljene osebe je priporočljivo natančno opazovati vsaj 15 minut po cepljenju.

Reakcije, povezane s tesnobo

Ob cepljenju se lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo pojavijo anksiozne reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopa), hiperventilacijo ali stresnimi reakcijami. Pomembno je poskrbeti za previdnostne ukrepe za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih s hudimi akutnimi vročinskimi stanji ali akutno okužbo. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišana telesna temperatura ni razlog za zakasnitev cepljenja.

Motnje koagulacije

- ***Sindrom tromboze s trombocitopenijo:*** Po cepljenju s cepivom JCOVDEN so zelo redko opazili kombinacijo tromboze in trombocitopenije, v nekaterih primerih s pridruženo krvavitvijo. To vključuje hude primere venske tromboze na neobičajnih mestih, kot so možganska tromboza venskih sinusov (CVST - cerebral venous sinus thrombosis), splanhnična venska tromboza, pa tudi arterijska tromboza, sočasno s trombocitopenijo. Poročali so o primerih s smrtnim izidom. Do teh primerov je prišlo v prvih treh tednih po cepljenju in večinoma pri posameznikih, mlajših od 60 let.
  Tromboza v kombinaciji s trombocitopenijo zahteva specialistično klinično obravnavo. Zdravstveni delavci morajo pri diagnozi in zdravljenju tega stanja slediti ustreznim smernicam in/ali se posvetovati s specialisti (npr. hematologi, specialisti za motnje strjevanja krvi). Posamezniki, pri katerih se je po cepljenju s katerim koli cepivom proti COVID-19 pojavil sindrom tromboze s trombocitopenijo, ne smejo prejeti cepiva JCOVDEN (glejte tudi poglavje 4.3).
- ***Venska trombembolija:*** Po cepljenju s cepivom JCOVDEN so redko opazili vensko trombembolijo (VTE – venous thrombembolism) (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri posameznikih s povečanim tveganjem za VTE.
- ***Imunska trombocitopenija:*** Po cepljenju s cepivom JCOVDEN so zelo redko poročali o primerih imunske trombocitopenije z zelo majhnim številom trombocitov (< 20 000 na µl), običajno v prvih štirih tednih po prejemu cepiva JCOVDEN. To vključuje primere s krvavitvami in primere s smrtnim izidom. Nekateri od teh primerov so se pojavili pri posameznikih z anamnezo imunske trombocitipenije (ITP). Če ima posameznik v anamnezi ITP, je treba pred cepljenjem upoštevati tveganje za razvoj majhnega števila trombocitov, po cepljenju pa je priporočljivo spremljanje števila trombocitov.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome trombembolije in/ali trombocitopenije. Cepljenim osebam je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim po cepljenju pojavijo simptomi, kot so zasoplost, bolečine v prsnem košu, bolečine v nogah, otekanje nog ali vztrajna bolečina v trebuhu. Poleg tega morajo zdravniško pomoč takoj poiskati vsi, pri katerih se po cepljenju pojavijo nevrološki simptomi, vključno s hudimi ali vztrajnimi glavoboli, epileptičnimi napadi, spremembami duševnega stanja ali zamegljenim vidom, ali pri katerih se nekaj dni po cepljenju pojavijo spontane krvavitve ali podkožne podplutbe (petehije) izven mesta injiciranja.

Posameznike, pri katerih je v prvih 3 tednih po cepljenju s cepivom JCOVDEN diagnosticirana trombocitopenija, je potrebno aktivno preiskati glede znakov tromboze. Podobno je treba tiste posameznike, pri katerih v 3 tednih po cepljenju nastopi tromboza, oceniti glede trombocitopenije.

*Tveganje za krvavitev pri intramuskularnem injiciranju*

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba cepivo previdno dajati posameznikom, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje ali imajo trombocitopenijo ali kakršno koli motnjo strjevanja krvi (kot je hemofilija), saj se lahko pri teh posameznikih po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev ali modrice.

Sindrom kapilarnega prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom JCOVDEN so poročali o zelo redkih primerih sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Poročali so o primerih pri osebah s CLS v anamnezi. CLS je redka motnja, za katero so značilne akutne epizode edemov, ki prizadenejo predvsem okončine, hipotenzija, hemokoncentracija in hipoalbuminemija. Pri bolnikih z akutno epizodo CLS po cepljenju je ključno hitro prepoznavanje simptomov in zdravljenje. Običajno je potrebno intenzivno podporno zdravljenje. Osebe z znano anamnezo CLS se s tem cepivom ne smejo cepiti. Glejte tudi poglavje 4.3.

Guillain-Barréjev sindrom in transverzni mielitis

Po cepljenju s cepivom JCOVDEN so zelo redko poročali o Guillain-Barréjevem sindromu (GBS) in transverznem mielitisu (TM). Da bi postavili pravo diagnozo, uvedli ustrezno podporno oskrbo in zdravljenje ter izključili druge vzroke, morajo biti zdravstveni delavci pozorni na znake in simptome GBS in TM.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom JCOVDEN obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis (poglavje 4.8). Stanji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri moških, mlajših od 40 let.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljene osebe je treba poučiti naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsih, težko dihanje ali palpitacije. Zdravstveni delavci naj se za diagnosticiranje in zdravljenje teh stanj posvetujejo s smernicami in/ali s specialisti.

Tveganje za resne neželene dogodke po poživitvenem odmerku

Tveganja za resne neželene dogodke (kot so motnje koagulacije, vključno s sindromom tromboze s trombocitopenijo, CLS, GBS, miokarditisom in perikarditisom) po poživitvenem odmerku cepiva JCOVDEN še niso opredelili.

Imunokomprimitirani posamezniki

Učinkovitosti, varnosti in imunogenosti cepiva niso ocenili pri imunokomprimitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresive. Učinkovitost cepiva JCOVDEN bo pri imunokomprimitiranih posameznikih morda manjša.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja to cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja v potekajočih kliničnih preskušanjih.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Do zaščite pride približno 14 dni po cepljenju. Kot pri vseh cepivih tudi cepljenje s cepivom JCOVDEN morda ne bo zaščitilo vseh prejemnikov cepiva (glejte poglavje 5.1).

Pomožne snovi

*Natrij*

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,5 ml odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

*Etanol*

To cepivo vsebuje 2 mg alkohola (etanola) na 0,5 ml odmerek. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo JCOVDEN se lahko daje sočasno s sezonskim inaktiviranim cepivom proti gripi s standardnim odmerkom. Reaktogenost po sočasnem injiciranju cepiv je bila večja kot pri samostojnem cepljenju.

Injiciranje je treba opraviti na različnih mestih.

Sočasnega dajanja cepiva JCOVDEN z drugimi cepivi niso preučevali.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva JCOVDEN pri nosečnicah so omejeni. Študije cepiva JCOVDEN na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

O dajanju cepiva JCOVDEN med nosečnostjo se sme razmisliti le, če možne koristi pretehtajo možna tveganja za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo JCOVDEN izloča v materino mleko pri človeku.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo JCOVDEN nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa nekateri neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8, lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

*Primarno cepljenje (primarna analiza združenih podatkov)*

Varnost cepiva JCOVDEN so ocenili v primarni analizi združenih podatkov iz dvojno slepe faze randomiziranih, s placebom nadzorovanih študij COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 in COV3009. Najmanj primarno cepljenje z enkratnim odmerkom cepiva JCOVDEN je prejelo skupno 38 538 odraslih, starih 18 let in starejših. Mediana starost posameznikov je bila 52 let (v razponu od 18 do 100 let). Za primarno analizo združenih podatkov je bila pri posameznikih, ki so prejeli cepivo JCOVDEN, mediana trajanja spremljanja po zaključku primarnega cepljenja približno 4 mesece. Podatki o daljšem spremljanju varnosti (≥ 6 mesecev) so na voljo pri 6136 odraslih, ki so prejeli cepivo JCOVDEN.

V primarni analizi združenih podatkov je bil najpogosteje poročani lokalni neželeni učinek bolečina na mestu injiciranja (54,3%). Najpogostejši sistemski neželeni učinki so bili utrujenost (44,0%), glavobol (43,0%), mialgija (38,1%) in navzea (16,9%). Povišano telesno temperaturo (definirano kot telesna temperatura ≥ 38,0°C) so opazili pri 7,2% preskušancev. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. V vseh študijah so se neželeni učinki večinoma pojavili v 1-2 dneh po cepljenju in so bili kratkotrajni (1-2 dni).

Reaktogenost je bila na splošno blažja in manj pogosta pri starejših odraslih.

Varnostni profil je bil na splošno konsistenten med preiskovanci z ali brez predhodnega dokaza o okužbi s SARS-CoV-2 ob izhodišču. Med tistimi, ki so prejeli cepivo JCOVDEN, je bilo ob izhodišču skupno 10,6% posameznikov pozitivnih za SARS-CoV-2 (na osnovi rezultata serološkega testiranja ali RT-PCR).

*Poživitveni odmerek (drugi odmerek) po primarnem cepljenju s cepivom JCOVDEN*

Varnost poživitvenega odmerka (drugega odmerka) cepiva JCOVDEN, danega približno 2 meseca po primarnem cepljenju, so ocenili v še potekajoči randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze 3 (COV3009). V celotnem naboru za analizo (FAS – full analysis set) je od 15 708 odraslih, starih 18 let ali več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva JCOVDEN, skupno 8646 posameznikov prejelo drugi odmerek v dvojno slepi fazi.

Varnost poživitvenega odmerka (drugega odmerka) cepiva JCOVDEN, danega najmanj 6 mesecev po primarnem cepljenju, so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji faze 2 (COV2008 kohorta 1; N=330).

Skupno je bil profil zbranih neželenih učinkov po homolognem poživitvenem odmerku podoben tistemu po prvem odmerku. Novih varnostnih signalov pri tem niso ugotovili.

*Poživitveni odmerek po primarnem cepljenju z mRNK cepivom proti COVID-19*

Skupno je v 3 kliničnih študijah (vključno z 2 neodvisnima študijama) približno 500 odraslih prejelo primarno cepljenje z 2 odmerkoma mRNK cepiva proti COVID-19 in en poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN najmanj 3 mesece po primarnem cepljenju (študije COV2008, COV-BOOST in DMID 21-0012). Novih varnostnih pomislekov pri tem niso ugotovili. Opazili pa so trend naraščanja pogostnosti in izraženosti zbranih lokalnih in sistemskih neželenih dogodkov po prejemu heterolognega poživitvenega odmerka v primerjavi s prejemom homolognega poživitvenega odmerka cepiva JCOVDEN.

*Poživitveni odmerek po primarnem cepljenju z adenovirusnim vektorskim cepivom proti COVID-19*

Varnost heterolognega poživitvenega odmerka cepiva JCOVDEN po primarnem cepljenju z adenovirusnim vektorskim cepivom proti COVID-19 so ocenili v študiji COV-BOOST. Preiskovanci (N=108) so najprej prejeli 2 odmerka cepiva Vaxzevria in nato poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN 77 dni (mediana; interkvartilni razmik - IQR (interquartille range): 72-83 dni) po drugem odmerku. Novih varnostnih pomislekov pri tem niso ugotovili.

<u>Seznam neželenih učinkov</u>

Neželeni učinki, ki so jih opazili v primarni analizi združenih podatkov ali v obdobju trženja, so razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot:
zelo pogosti (≥ 1/10);
pogosti (≥ 1/100 do < 1/10);
občasni (≥ 1/1000 do < 1/100);
redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000);
zelo redki (< 1/10 000);
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali po cepljenju s cepivom JCOVDEN**

| **Organski sistem** | **zelo pogosti (≥1/10)** | **pogosti (≥1/100 do <1/10)** | **občasni (≥1/1000 do <1/100)** | **redki (≥1/10 000 do <1/1000)** | **zelo redki (<1/10 000)** | **neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | | | limfadenopatija | | imunska trombocitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | | | | urtikarija; preobčutljivost [a] | | anafilaksija[b] |
| Bolezni živčevja | glavobol | | omotica; tremor | parestezija; hipestezija, paraliza obraza (vključno z Bellovo parezo) | Guillain-Barréjev sindrom | transverzni mielitis |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | | | tinitus | | |
| Srčne bolezni | | | | | | miokarditis, perikarditis |
| Žilne bolezni | | | | venska trombembolija | tromboza v kombinaciji s trombocitopenijo | sindrom kapilarnega prepuščanja; kožni vaskulitis malih žil |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | | kašelj; orofaringealna bolečina; kihanje | | | |
| Bolezni prebavil | navzea | | diareja; bruhanje | | | |
| Bolezni kože in podkožja | | | izpuščaj | hiperhidroza | | |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mialgija | | artralgija; mišična šibkost; bolečina v hrbtu; bolečina v okončini | | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | bolečina na mestu injiciranja; utrujenost | zvišana telesna temperatura; eritem na mestu injiciranja; oteklina na mestu injiciranja; mrzlica | splošno slabo počutje; astenija | | | |

[a] Preobčutljivost se nanaša na alergijske reakcije kože in podkožja.

[b] Primeri iz še trajajoče, odprte študije v Južni Afriki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila in navedejo številko serije, če je na voljo, na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. V študijah faze 1/2, z večjimi odmerki (do 2-krat večjimi), so cepljeni posamezniki cepivo JCOVDEN še vedno dobro prenašali, poročali pa so o povečani reaktogenosti (zvečana bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, glavobol, mialgija, navzea in povišana telesna temperatura).

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in zdravljenje morebitnih simptomov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: COVID-19, virusni vektor, nezmožen podvojevanja, oznaka ATC: J07BN02

Mehanizem delovanja

JCOVDEN je monovalentno vektorsko cepivo z rekombinantnim, replikativno inkompetentnim humanim adenovirusom tipa 26, ki kodira glikoprotein bodice (glikoprotein S) virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini in stabilizirani konformaciji. Po injiciranju se glikoprotein S virusa SARS-CoV-2 prehodno izrazi ter spodbudi nastanek nevtralizirajočih in drugih funkcionalnih protiteles, specifičnih za glikoprotein S, in celični imunski odziv, usmerjen proti antigenu glikoproteina S, kar lahko prispeva k zaščiti pred boleznijo COVID-19.

Klinična učinkovitost

*Učinkovitost primarnega cepljenja z enkratnim odmerkom*

*Primarna analiza*

V Združenih državah Amerike, Južni Afriki in v državah Latinske Amerike je bila izvedena primarna analiza (zaključek zbiranja podatkov: 22. januar 2021) multicentrične randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije faze 3 (študija COV3001) za oceno učinkovitosti, varnosti in imunogenosti primarnega cepljenja z enkratnim odmerkom cepiva JCOVDEN za preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih, starih 18 let in starejših. Iz študije so bili izključeni posamezniki z nenormalno funkcijo imunskega sistema kot posledico kliničnega stanja, posamezniki, ki so v zadnjih 6 mesecih prejemali imunosupresive, in nosečnice. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Odobrena cepiva, razen živih cepiv, so bila v študiji lahko dana več kot 14 dni pred ali

več kot 14 dni po cepljenju. Odobrena oslabljena živa cepiva so bila v študiji lahko dana več kot 28 dni pred ali več kot 28 dni po cepljenju.

V vzporednih skupinah so v razmerju 1:1 randomizirali skupno 44 325 posameznikov na intramuskularno injekcijo cepiva JCOVDEN ali na placebo. Skupno je 21 895 odraslih prejelo cepivo JCOVDEN, 21 888 odraslih pa placebo. Mediana spremljanja preiskovancev po cepljenju je bila približno 2 meseca.

Populacija 39 321 posameznikov za primarno analizo učinkovitosti je vključevala 38 059 posameznikov, ki so bili ob izhodišču SARS-CoV-2 seronegativni, in 1262 posameznikov z neznanim serološkim statusom.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med prejemniki cepiva JCOVDEN in prejemniki placeba podobne. V populaciji za primarno analizo učinkovitosti med posamezniki, ki so prejeli cepivo JCOVDEN, je bila mediana starost 52,0 let (v razponu od 18 do 100 let); 79,7% (N=15 646) posameznikov je bilo starih od 18 do 64 let [20,3% (N=3984) je bilo starih 65 let ali starejših in 3,8% (N=755) je bilo starih 75 let ali starejših]; 44,3% posameznikov je bilo žensk, 46,8% jih je bilo iz Severne Amerike (Združene države), 40,6% iz latinske Amerike in 12,6% iz Južne Afrike. Skupno je imelo 7830 (39,9%) posameznikov ob izhodišču vsaj eno obstoječo sočasno bolezen, povezano z zvečanim tveganjem za napredovanje v hudo obliko COVID-19. Sočasne bolezni so vključevale: debelost, opredeljeno kot ITM ≥ 30 kg/m$^2$ (27,5%), hipertenzijo (10,3%), sladkorno bolezen tipa 2 (7,2%), stabilno/dobro nadzorovano okužbo s HIV (2,5%), resne bolezni srca (2,4%) in astmo (1,3%). Druge sočasne bolezni je imelo ≤1% posameznikov.

Primere COVID-19 so potrdili molekularno v centralnem laboratoriju na osnovi pozitivnega rezultata testa na prisotnost RNK virusa SARS-CoV-2 s polimerazno verižno reakcijo (PCR - polymerase chain reaction). Celokupna učinkovitost cepiva in ključne starostne skupine so predstavljene v preglednici 2.

**Preglednica 2: Analiza učinkovitosti cepiva proti bolezni COVID-19[b] in SARS-CoV-2 pri seronegativnih odraslih – populacija za primarno analizo učinkovitosti po enkratnem odmerku**

| Podskupina | JCOVDEN N=19 630 | | placebo N=19 691 | | % učinkovitosti cepiva (95-odstotni IZ)[c] |
|---|---|---|---|---|---|
| | primeri COVID-19 (n) | oseb-let | primeri COVID-19 (n) | oseb-let | |
| **14 dni po cepljenju** | | | | | |
| **vsi preiskovanci[a]** | 116 | 3116,6 | 348 | 3096,1 | 66,9 (59,0; 73,4) |
| stari od 18 do 64 let | 107 | 2530,3 | 297 | 2511,2 | 64,2 (55,3; 71,6) |
| stari 65 let in več | 9 | 586,3 | 51 | 584,9 | 82,4 (63,9; 92,4) |
| stari 75 let in več | 0 | 107,4 | 8 | 99,2 | 100 (45,9; 100,0) |
| **28 dni po cepljenju** | | | | | |
| **vsi preiskovanci[a]** | 66 | 3102,0 | 193 | 3070,7 | 66,1 (55,0; 74,8)[d] |
| stari od 18 do 64 let | 60 | 2518,7 | 170 | 2490,1 | 65,1 (52,9; 74,5) |
| stari 65 let in več | 6 | 583,3 | 23 | 580,5 | 74,0 (34,4; 91,4) |
| stari 75 let in več | 0 | 106,4 | 3 | 98,1 | – |

[a] soprimarni cilj opazovanja (kot je določen v protokolu)

[b] Simptomatska oblika bolezni COVID-19, ki je zahtevala pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 1 respiratorni znak ali simptom ali 2 druga sistemska znaka ali simptoma, kot je določeno v protokolu.

[c] Intervali zaupanja za »vse preiskovance« so bili prilagojeni tako, da vključujejo nadzor napake tipa 1 za večkratno testiranje. Intervali zaupanja za starostne skupine niso bili prilagojeni.

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki bolezni COVID-19 je prikazana spodaj v preglednici 3:

**Preglednica 3: Analiza učinkovitosti cepiva proti hudi obliki bolezni COVID-19[a] in SARS-CoV-2 pri seronegativnih odraslih - populacija za primarno analizo učinkovitosti po enkratnem odmerku**

| Podskupina | JCOVDEN N=19 630 | | placebo N=19 691 | | % učinkovitosti cepiva (95-odstotni IZ)[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | primeri COVID-19 (n) | oseb-let | primeri COVID-19 (n) | oseb-let | |
| **14 dni po cepljenju** | | | | | |
| huda | 14 | 3125,1 | 60 | 3122,0 | 76,7 (54,6; 89,1)[e] |
| **28 dni po cepljenju** | | | | | |
| huda | 5 | 3106,2 | 34 | 3082,6 | 85,4 (54,2; 96,9) |

[a] Končno določitev hudih primerov COVID-19 je opravil neodvisni odbor za presojo, ki je določil tudi resnost bolezni v skladu s smernicami FDA.

[b] Intervali zaupanja so bili prilagojeni tako, da vključujejo nadzor napake tipa 1 za večkratno testiranje.

Od 14 primerov z nastopom bolezni najmanj 14 dni po cepljenju v skupini, ki je prejemala cepivo JCOVDEN, v primerjavi s 60 primeri v skupini s placebom, je prišlo do hospitalizacije pri 2 oziroma pri 6 primerih. Trije posamezniki so umrli (vsi iz skupine s placebom). Pri večini preostalih hudih primerov je bil izpolnjen le kriterij saturacije krvi s kisikom ($Sp0_2$) za hudo obliko bolezni (≤93% na sobnem zraku).

*Posodobljene analize*

Ob zaključku dvojno slepe faze (zaključek zbiranja podatkov: 09. julij 2021) so izvedli posodobljene analize podatkov o učinkovitosti z dodatnimi potrjenimi primeri bolezni COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, z mediano spremljanja 4 mesece po enkratnem odmerku cepiva JCOVDEN.

**Preglednica 4: Analiza učinkovitosti cepiva proti simptomatski[a] in hudi[b] obliki bolezni COVID-19 – 14 dni in 28 dni po enkratnem odmerku**

| Cilj opazovanja[c] | JCOVDEN N=19 577[d] | | placebo N=19 608[d] | | % učinkovitosti cepiva (95% IZ) |
|---|---|---|---|---|---|
| | primeri COVID-19 (n) | oseb-let | primeri COVID-19 (n) | oseb-let | |
| **14 dni po cepljenju** | | | | | |
| *simptomatska oblika bolezni COVID-19* | 484 | 6685,6 | 1067 | 6440,2 | 56,3 (51,3; 60,9) |
| starost od 18 do 64 let | 438 | 5572,0 | 944 | 5363,6 | 55,3 (49,9; 60,2) |
| starost 65 let in več | 46 | 1113,6 | 123 | 1076,6 | 63,8 (48,9; 74,8) |
| starost 75 let in več | 9 | 198,2 | 15 | 170,9 | 48,3 (-26,1; 80,1) |
| *huda oblika bolezni COVID-19* | 56 | 6774,6 | 205 | 6625,2 | 73,3 (63,9; 80,5) |
| starost od 18 do 64 let | 46 | 5653,8 | 175 | 5531,4 | 74,3 (64,2; 81,8) |
| starost 65 let in več | 10 | 1120,8 | 30 | 1093,8 | 67,5 (31,6; 85,8) |
| starost 75 let in več | 2 | 199,4 | 6 | 172,4 | 71,2 (-61,2; 97,2) |
| **28 dni po cepljenju** | | | | | |
| *simptomatska oblika bolezni COVID-19* | 433 | 6658,4 | 883 | 6400,4 | 52,9 (47,1; 58,1) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| starost od 18 do 64 let | 393 | 5549,9 | 790 | 5330,5 | 52,2<br>(46,0; 57,8) |
| starost 65 let in več | 40 | 1108,5 | 93 | 1069,9 | 58,5<br>(39,3; 72,1) |
| starost 75 let in več | 9 | 196,0 | 10 | 169,3 | 22,3<br>(-112,8; 72,1) |
| *huda oblika bolezni COVID-19* | 46 | 6733,8 | 176 | 6542,1 | 74,6<br>(64,7; 82,1) |
| starost od 18 do 64 let | 38 | 5619,2 | 150 | 5460,5 | 75,4<br>(64,7; 83,2) |
| starost 65 let in več | 8 | 1114,6 | 26 | 1081,6 | 70,1<br>(32,1; 88,3) |
| starost 75 let in več | 2 | 197,2 | 5 | 170,1 | 65,5<br>(-110,7; 96,7) |

[a] Simptomatska oblika bolezni COVID-19, ki je zahtevala pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 1 respiratorni znak ali simptom ali 2 druga sistemska znaka ali simptoma, kot je določeno v protokolu.

[b] Končno določitev hude oblike bolezni COVID-19 je opravil neodvisni odbor za presojo, ki je določil tudi resnost bolezni v skladu s smernicami FDA.

[c] soprimarni cilj opazovanja (kot je določen v protokolu)

[d] populacija za analizo podatkov o učinkovitosti po protokolu

Po 14 dneh po cepljenju je bilo hospitaliziranih 18 primerov z molekularno potrjeno boleznijo COVID-19 v skupini, ki je prejemala cepivo JCOVDEN, in 74 primerov v skupini, ki je prejemala placebo, kar kaže na 76,1% (prilagojen 95% IZ: 56,9; 87,7) učinkovitost cepiva. Sprejem v enoto intenzivne terapije je bil potreben v skupno 5 primerih v skupini, ki je prejemala cepivo JCOVDEN in v 17 primerih v skupini, ki je prejemala placebo, mehansko predihavanje pa je bilo potrebno v 4. primerih v skupini, ki je prejemala cepivo JCOVDEN in 8. primerih v skupini, ki je prejemala placebo.

Učinkovitost cepiva proti asimptomatskim okužbam vsaj 28 dni po cepljenju je bila 28,9% (95% IZ: 20,0; 36,8), proti vsem okužbam z virusom SARS-CoV-2 pa 41,7% (95% IZ: 36,3; 46,7).

Analize podskupin primarnega cilja učinkovitosti so pokazale podobne ocene učinkovitosti pri moških in ženskah, ter tudi pri posameznikih s pridruženimi boleznimi ali brez njih, povezanimi z večjim tveganjem za hudo obliko bolezni COVID-19.

Povzetek učinkovitosti cepiva glede na variantni sev je prikazan spodaj v preglednici 5:

**Preglednica 5: Povzetek učinkovitosti cepiva proti simptomatski[a] in hudi[b] obliki bolezni COVID-19 glede na variantni sev po enkratnem odmerku.**

| | | **Resnost** | |
|---|---|---|---|
| **Različica** | **Začetek** | **simptomatska oblika COVID-19 % učinkovitosti cepiva (95% IZ)** | **huda oblika COVID-19 % učinkovitosti cepiva (95% IZ)** |
| referenca | najmanj 14 dni po cepljenju | 67,5%<br>(56,1; 76,2) | 88,5%<br>(67,7; 97,0) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 58,9%<br>(43,4; 70,5) | 89,6%<br>(66,3; 98,0) |
| *alfa* (B.1.1.7) | najmanj 14 dni po cepljenju | 70,1%<br>(35,1; 87,6) | 51,1%<br>(-241,2; 95,6) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 70,2%<br>(35,3; 87,6) | 51,4%<br>(-239,0; 95,6) |
| *beta* (B.1.351) | najmanj 14 dni po cepljenju | 38,1%<br>(4,2; 60,4) | 70,2%<br>(28.4; 89,2) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 51,9%<br>(19,1; 72,2) | 78,4%<br>(34,5; 94,7) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *gama* (P.1/P.1.x/P.1.x.x) | najmanj 14 dni po cepljenju | 37,2% (15,2; 53,7) | 62,4% (19,4; 83,8) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 37,3% (15,4; 53,8) | 62,6% (19,9; 83,9) |
| *zeta* (P.2) | najmanj 14 dni po cepljenju | 64,6% (47,7; 76,6) | 91,1% (38,8; 99,8) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 64,0% (43,2; 77,7) | 87,9% (9,4; 99,7) |
| *mi* (B.1.621/B.1.621.1) | najmanj 14 dni po cepljenju | 31,9% (-3,3; 55,5) | 80,4% (41,6: 95,1) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 32,0% (-3,1; 55,6) | 80,6% (42,0; 95,2) |
| *lambda* (C.37/C.37.1) | najmanj 14 dni po cepljenju | 11,2% (-34,6; 41,6) | 60,9% (-35,6; 91,0) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 11,4% (-34,3; 41,7) | 61,1% (-34,7; 91,1) |
| *delta* (B.1.617.2/AY.x) | najmanj 14 dni po cepljenju | 3,7% (-145,0; 62,1) | NMO* NMO* |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 3,9% (-144,5; 62,2) | NMO* NMO* |
| ostalo | najmanj 14 dni po cepljenju | 73,0% (65,4; 79,2) | 81,4% (59,8; 92,5) |
| | najmanj 28 dni po cepljenju | 69,0% (59,3; 76,6) | 75,7% (46,2; 90,3) |

[a] Simptomatska oblika bolezni COVID-19, ki je zahtevala pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 1 respiratorni znak ali simptom ali 2 druga sistemska znaka ali simptoma, kot je določeno v protokolu.

[b] Končno določitev hude oblike bolezni COVID-19 je opravil neodvisni odbor za presojo, ki je določil tudi resnost bolezni v skladu s smernicami FDA.

* Če se za cilj opazovanja spremlja manj kot 6 primerov, učinkovitost cepiva v tabeli ne bo prikazana. NMO = vrednosti ni mogoče oceniti.

*Učinkovitost dveh odmerkov cepiva JCOVDEN, danih v razmiku 2 mesecev*

V Severni in Latinski Ameriki, Afriki, Evropi in Aziji je bila izvedena končna analiza (zaključek zbiranja podatkov: 25. junij 2021) multicentrične randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije faze 3 (študija COV3009) za oceno učinkovitosti, varnosti in imunogenosti 2 odmerkov cepiva JCOVDEN, danih v razmiku 56 dni. Iz študije so bili izključeni posamezniki z nenormalno funkcijo imunskega sistema kot posledico kliničnega stanja, posamezniki, ki so v zadnjih 6 mesecih prejemali imunosupresive, in nosečnice. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Odobrena cepiva, razen živih cepiv, so bila v študiji lahko dana več kot 14 dni pred ali več kot 14 dni po cepljenju. Odobrena oslabljena živa cepiva so bila v študiji lahko dana več kot 28 dni pred ali več kot 28 dni po cepljenju.

V dvojno slepi fazi študije je bilo randomiziranih skupno 31 300 posameznikov. Skupno 14 492 posameznikov (46,3%) je bilo vključenih v populacijo za analizo podatkov o učinkovitosti po protokolu (7484 posameznikov je prejelo cepivo JCOVDEN, 7008 posameznikov pa placebo). Mediana spremljanja preiskovancev po cepljenju je bila 36 dni (v razponu od 0-172 dni).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med posameznimi prejemniki vsaj dveh odmerkov cepiva JCOVDEN in prejemniki placeba podobne. V populaciji za primarno analizo podatkov o učinkovitosti med posamezniki, ki so prejeli 2 odmerka cepiva JCOVDEN, je bila mediana starost 50,0 let (v razponu od 18 do 99 let); 87,0% (N=6512) posameznikov je bilo starih od 18 do 64 let [13,0% (N=972) je bilo starih 65 let ali več in 1,9% (N=144) je bilo starih 75 let ali več]; 45,4% posameznikov je bilo žensk, 37,5% jih je bilo iz Severne Amerike (Združene države Amerike), 51,0% iz Evrope (vključno z Združenim kraljestvom), 5,4% iz Južne Afrike, 1,9% iz Filipinov in 4,2% iz Latinske Amerike. Skupno je imelo 2747 (36,7%) posameznikov ob izhodišču vsaj eno obstoječo sočasno bolezen, povezano z zvečanim tveganjem za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19. Sočasne bolezni so vključevale: debelost, opredeljeno kot ITM ≥ 30 kg/m$^2$ (24,6%), hipertenzijo

(8,9%), spalno apnejo (6,7%), sladkorno bolezen tipa 2 (5,2%), resne bolezni srca (3,6%), astmo (1,7%) in stabilno/dobro nadzorovano okužbo s HIV (1,3%). Druge sočasne bolezni je imelo ≤ 1% posameznikov.

Učinkovitost cepiva proti simptomatski obliki bolezni COVID-19 in proti hudi obliki bolezni COVID-19 je prikazana spodaj v preglednici 6:

**Preglednica 6: Analiza učinkovitosti cepiva proti simptomatski[a] in hudi[b] obliki bolezni COVID-19 – 14 dni po poživitvenem odmerku (drugem odmerku)**

| | JCOVDEN N=7484[c] | | placebo N=7008[c] | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cilj opazovanja** | **primeri COVID-19 (n)** | **oseb-let** | **primeri COVID-19 (n)** | **oseb-let** | **% učinkovitosti cepiva (95% IZ)[d]** |
| simptomatska oblika bolezni COVID-19 | 14 | 1730,0 | 52 | 1595,0 | 75,2 (54,6; 87,3) |
| huda oblika bolezni COVID-19 | 0 | 1730,7 | 8[e] | 1598,9 | 100 (32,6; 100,0) |

[a] Simptomatska oblika bolezni COVID-19, ki je zahtevala pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 1 respiratorni znak ali simptom ali 2 druga sistemska znaka ali simptoma, kot je določeno v protokolu.

[b] Končno določitev hude oblike bolezni COVID-19 je opravil neodvisni odbor za presojo, ki je določil tudi resnost bolezni v skladu s smernicami FDA.

[c] populacija za analizo podatkov o učinkovitosti po protokolu

[d] Intervali zaupanja so bili prilagojeni tako, da vključujejo nadzor napake tipa I za večkratno testiranje.

[e] Od 8 udeležencev s hudo obliko boleznijo je bil 1 udeleženec sprejet v enoto intenzivne terapije.

Rezultati končne analize različic z dovolj primeri, ki so na voljo za smiselno razlago (*alfa* [B.1.1.7] in *mi* [B.1.621/B.1.621.1]) kažejo, da je bila po prvem odmerku cepiva JCOVDEN učinkovitost 14 dni po prejemu prvega odmerka (15.-56. dan) za ti 2 različici 73,8% [95% IZ: 49,7; 87,4] in 38,6% [95% IZ: -43,9; 75,1]. Po prejemu drugega odmerka (≥ 71 dni) je bila učinkovitost cepiva proti sevu *alfa* 83,7% [95% IZ: 43,8; 97,0] in proti sevu *mi* 53,9% [95% IZ: -48,0; 87,6]. Skupaj je bilo samo 7 primerov seva *delta* (4 primeri seva *delta* v skupini, ki je prejela cepivo JCOVDEN, in 3 primeri seva *delta* v skupini, ki je prejela placebo). V času spremljanja 14 dni po poživitvenem odmerku (≥ 71 dni) ni bilo nobenega primera izvornega seva niti v skupini, ki je prejela cepivo JCOVDEN, niti v skupini, ki je prejela placebo.

Učinkovitost cepiva proti asimptomatskim okužbam vsaj 14 dni po drugem cepljenju je bila 34,2% (95% IZ: -6,4%; 59,8).

*Imunogenost poživitvenega odmerka (drugega odmerka) po primarnem cepljenju s cepivom JCOVDEN*

Imunološka korelacija zaščite ni dokazana.V študiji faze 2 (študija COV2001) so posamezniki, stari od 18 do 55 let in stari 65 let ali več, prejeli poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN približno 2 meseca po primarnem cepljenju. Imunogenost je bila ocenjena z merjenjem nevtralizacijskih protiteles proti sevu virusa SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 z uporabo kvalificiranega testa nevtralizacije virusa divjega tipa (wtVNA – wild type virus neutralisation assay). Podatki o imunogenosti so na voljo pri 39 posameznikih, od katerih jih je bilo 15 starih 65 let ali več in so povzeti v preglednici 7.

**Preglednica 7: SARS-CoV-2 nevtralizacija divjega tipa VNA-VICTORIA/1/2020* (IC50), študija COV2001 skupina 1, skupina za analizo podatkov o imunogenosti po protokolu****

| | **izhodišče (1. dan)** | **28 dni po primarnem cepljenju (29. dan)** | **pred poživitvenim odmerkom (57. dan)** | **14 dni po poživitvenem odmerku (71. dan)** | **28 dni po poživitvenem odmerku (85. dan)** |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 38 | 39 | 39 | 39 | 38 |
| geometrijska sredina titra (95% IZ) | <LLOQ (<LLOQ, <LLOQ) | 260 (196; 346) | 212 (142; 314) | 514 (357; 740) | 424 (301; 597) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| geometrijska sredina porasta titra (95% IZ) pred poživitvenim odmerkom | n/a | n/a | n/a | 2,3 (1,7; 3,0) | 1,8 (1,4; 2,4) |

LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantification)
* sev Victoria/1/2020 šteje kot izvorni sev
** skupina za analizo podatkov o imunogenosti po protokolu: Populacija za analizo podatkov o imunogenosti po protokolu vključuje vse randomizirane in cepljene posameznike, za katere so na voljo podatki o imunogenosti, razen posameznikov z večjimi odstopanji od protokola, za katere se pričakuje, da bi vplivali na rezultate imunogenosti. Poleg tega so bili iz analize izključeni tudi vzorci, pridobljeni po manjkajočih cepljenjih ali posamezniki z naravno okužbo z virusom SARS-CoV-2, ki se je pojavila po presejanju (če je primerno).

V študijah COV1001, COV1002 in COV1003 so opazili porast nevtralizirajočih (test wtVNA) in S-vezavnih protiteles (encimski imunoadsorpcijski test) proti izvornemu sevu virusa SARS-CoV-2 pri omejenem številu udeležencev študije po poživitvenem odmerku, danem po 2, 3 in 6 mesecih, v primerjavi z vrednostjo pred poživitvenim odmerkom. Celokupno je bil porast geometrijskih sredin titrov (GMTs – geometric mean titres) pred poživitvenim odmerkom do 1 meseca po poživitvenem odmerku od 1,5 do 4,4-krat za nevtralizajoča protitelesa in od 2,5 do 5,8-krat za vezavna protitelesa. 4 mesece po 2-mesečnem poživitvenem odmerku so opazili 2-kratno zmanjšanje ravni protiteles v primerjavi z 1 mesecem po 2-mesečnem poživitvenem odmerku. Ravni protiteles sta bili še vedno višji od ravni protiteles po enkratnem odmerku v podobni časovni točki. Ti podatki podpirajo dajanje poživitvenega odmerka, v kolikor je dan v časovnem razmiku 2 mesecev ali dlje po primarnem cepljenju.

*Imunogenost poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z mRNK cepivom proti COVID-19*

Študija COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija faze 2 na pobudo raziskovalca (NCT73765130), ki so jo izvajali v Združenem kraljestvu za ovrednotenje poživitvenega cepljenja proti COVID-19. Preiskovanci so bili odrasli, stari 30 let ali več. Preiskovanci v tej kohorti so najprej prejeli dva odmerka cepiva Comirnaty (N=89) in nato poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN. Mediana intervala med drugim odmerkom in poživitvenim odmerkom je bila 106 dni z interkvartilnim razmikom 91-144 dni. Cepivo JCOVDEN je glede na ugotovitve na 28. dan okrepilo odziv z vezavnimi protitelesi (N=88), s psevdovirus nevtralizirajočimi protitelesi (N=77) in z divji tip nevtralizirajočimi protitelesi (N=21) proti izvornemu sevu. Na 84. dan po poživitvenem odmerku so bile geometrijske sredine titrov še vedno višje od vrednosti pred poživitvenim odmerkom. Poleg tega je glede na ocene na 28. dan cepivo JCOVDEN okrepilo odziv s psevdovirus nevtralizirajočimi protitelesi proti različici *delta* (N=89).

V študiji DMID 21-0012, neodvisni, odprti klinični študiji faze 1/2 (NCT04889209), ki so jo opravili v Združenih državah Amerike, so ovrednotili heterologni poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN. Zaradi omejene velikosti vzorca so opažene razlike le opisne. Poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN so aplicirali odraslim, ki so zaključili primarno cepljenje z dvema odmerkoma cepiva Spikevax ali z dvema odmerkoma cepiva Comirnaty vsaj 12 tednov pred vključitvijo v študijo (za Spikevax s povprečnim intervalom 20 tednov [v razponu od 13-26 tednov], za Comirnaty s povprečnim intervalom 21 tednov [v razponu od 12-41 tednov]) in ki niso poročali o okužbi z virusom SARS-CoV-2 v anamnezi. Cepivo JCOVDEN je glede na ugotovitve na 15. dan po poživitvenem odmerku okrepilo odziv z vezavnimi in s psevdovirus nevtralizirajočimi protitelesi proti izvornemu sevu in proti različici *delta* pri posameznikih, ki so predhodno prejeli dva odmerka cepiva Spikevax (N=49) ali dva odmerka cepiva Comirnaty (N=50). Cepivo JCOVDEN je glede na ugotovitve na 29. dan okrepilo odziv s psevdovirus nevtralizirajočimi protitelesi proti različici *omikron* BA.1 pri posameznikih, ki so predhodno prejeli dva odmerka cepiva Comirnaty (N=50).

*Imunogenost poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z adenovirusnim vektorskim cepivom proti COVID-19*

V študiji COV-BOOST (za zasnovo študije glejte zgoraj) so ovrednotili tudi poživitveni odmerek cepiva JCOVDEN pri preiskovancih, ki so prej prejeli dva odmerka cepiva Vaxzevria (N=101). Mediana intervala med drugim odmerkom in poživitvenim odmerkom je bila 77 dni z interkvartilnim

razmikom 72-83 dni. Cepivo JCOVDEN je okrepilo odziv z vezavnimi protitelesi (N=94), s psevdovirus nevtralizirajočimi protitelesi (N=94) in z divji tip nevtralizirajočimi protitelesi (N=21) proti izvornemu sevu. Na 84. dan po poživitvenem odmerku so bile geometrijske sredine titrov še vedno višje od vrednosti pred poživitvenim odmerkom. Poleg tega je glede na ocene na 28. dan cepivo JCOVDEN okrepilo odziv s psevdovirus nevtralizirajočimi protitelesi proti različici *delta* (N=90).

Podatki opisne statistike študij COV-BOOST in DMID 21-0012 kažejo, da poživitveno cepljenje s cepivom JCOVDEN po primarnem cepljenju z adenovirusnim vektorskim cepivom sproži manjši odziv protiteles v primerjavi s heterolognim poživitvenim odmerkom odobrenega mRNK cepiva po primarnem cepljenju z adenovirusnim vektorskim cepivom. Rezultati teh študij kažejo tudi na to, da so titri nevtralizirajočih protiteles, doseženi 1 mesec po poživitvenem odmerku cepiva JCOVDEN po primarnem cepljenju z mRNK cepivom, podobni tistim po homolognem poživitvenem odmerku mRNK cepiva.

Starejša populacija

Cepljenje s cepivom JCOVDEN so ocenili pri posameznikih, starih 18 let in več. Učinkovitost cepiva JCOVDEN je bila pri starejših (≥ 65 let) in mlajših posameznikih (18–64 let) konsistentna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom JCOVDEN za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju bolezni COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, študij lokalnega prenašanja ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost in kancerogenost

Genotoksičnega in kancerogenega potenciala cepiva JCOVDEN niso ocenjevali. Sestavine cepiva predvidoma nimajo genotoksičnega ali kancerogenega potenciala.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost pri samicah so ocenjevali v kombinirani študiji embriofetalnega in prenatalnega ter postnatalnega razvoja pri kuncih. V tej študiji so kunčje samice prvič cepili s cepivom JCOVDEN intramuskularno 7 dni pred parjenjem, in sicer z odmerkom, ki ustreza 2-kratniku priporočenega odmerka za človeka, nato pa so samice z enakim odmerkom cepili še dvakrat v času brejosti (in sicer 6. in 20. dan brejosti). S cepivom povezanih učinkov na plodnost in brejost samic ali na razvoj zarodkov/plodov in mladičev ni bilo. Pri samicah in njihovih plodih in mladičih so našli titre specifičnih protiteles proti proteinu S virusa SARS-CoV-2, kar pomeni, da so materina protitelesa v času gestacije prehajala na plod. Ni podatkov o izločanju JCOVDEN v mleko.

Poleg tega rezultati običajne študije toksičnosti (z večkratnim odmerjanjem) cepiva JCOVDEN pri kuncih ne kažejo, da bi cepivo vplivalo na moške spolne organe v smislu zmanjšanja plodnosti pri samcih.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Pakiranje z 10 vialami

2-hidroksipropil-β-ciklodekstrin (HBCD)
citronska kislina monohidrat
etanol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
polisorbat 80
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
trinatrijev citrat dihidrat
voda za injekcije

Pakiranje z 20 vialami

2-hidroksipropil-β-ciklodekstrin (HBCD)
citronska kislina monohidrat
etanol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
polisorbat 80
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Tega cepiva se ne sme mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti pri temperaturi od -25 °C do -15 °C.

Po odvzemu iz zamrzovalnika lahko neodprto cepivo shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo, za enkratno obdobje do največ 11 mesecev, če ta rok ne presega natisnjenega datuma roka uporabnosti (EXP).

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Za posebna navodila za shranjevanje glejte poglavje 6.4.

Odprta viala (po prvem predrtju viale)

Kemična in fizikalna stabilnost cepiva med uporabo, tudi med prevozom, sta bili dokazani za 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je cepivo najbolje uporabiti takoj po prvem predrtju viale, vendar je cepivo mogoče shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 6 ur ali ga pustiti na sobni temperaturi (največ 25 °C) do 3 ure po prvem predrtju viale. Po tem času je za shranjevanje cepiva med uporabo odgovoren uporabnik sam.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi od -25 °C do -15 °C. Datum izteka roka uporabnosti za shranjevanje pri temperaturi od -25 °C do -15 °C je natisnjen na viali in škatli poleg oznake “EXP”.

Po shranjevanju zamrznjenega cepiva pri temperaturi od -25 °C do -15 °C se cepivo lahko odtali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali pri sobni temperaturi:

- pri temperaturi od 2 °C do 8 °C: odtaljevanje škatle z 10 ali z 20 vialami traja približno 13 ur, odtaljevanje posamezne viale približno 2 uri
- pri sobni temperaturi (največ 25 °C): odtaljevanje škatle z 10 ali z 20 vialami traja približno 4 ure, odtaljevanje posamezne viale pa približno 1 uro

Cepivo se lahko shranjuje tudi v hladilniku ali prevaža pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za enkratno obdobje največ 11 mesecev, če ta rok ne presega prvotnega datuma izteka roka uporabnosti (EXP). Po prenosu cepiva na shranjevanje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C je treba na škatlo zapisati nov datum izteka roka uporabnosti. Cepivo je treba uporabiti do novega datuma izteka uporabnosti ali ga zavreči. Prvotni datum izteka uporabnosti je treba prečrtati. Cepivo se lahko prevaža tudi pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ob upoštevanju ustreznih pogojev shranjevanja (temperatura, čas).

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprto cepivo JCOVDEN je pri temperaturi od 9 °C do 25 °C stabilno skupno 12 ur. To niso priporočeni pogoji shranjevanja ali transporta, vendar podatek lahko pomaga pri presoji uporabnosti v primeru začasnih temperaturnih odklonov v obdobju 11-mesečnega shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5 ml suspenzije v večodmerni viali (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (iz klorobutila s fluoropolimerno oblogo), z aluminijasto zaporko in modrim plastičnim pokrovčkom. Ena viala vsebuje 5 odmerkov po 0,5 ml.

Velikost pakiranja: 10 ali 20 večodmernih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

<u>Navodila za rokovanje s cepivom in njegovo aplikacijo</u>

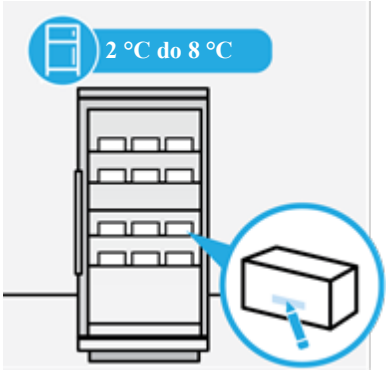
S tem cepivom lahko rokuje samo zdravstveni delavec, ki mora uporabljati aseptične postopke za zagotovitev sterilnosti vsakega odmerka.

- Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.
- Cepivo je mogoče dostaviti zamrznjeno pri temperaturi od – 25 °C do -15 °C ali odtaljeno pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.
- Viale je treba shranjevati v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in zaradi zapisovanja datuma izteka roka uporabnosti pri različnih pogojih shranjevanja, kadar je to potrebno.

## a. Shranjevanje cepiva po prevzemu

**ČE STE PREVZELI CEPIVO ZAMRZNJENO (na temperaturi od -25 °C do -15 °C), lahko izberete:**

**ALI**



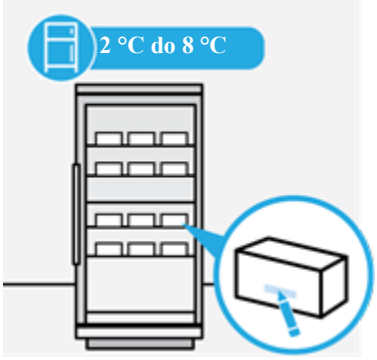

**Shranjevanje v zamrzovalniku**

- Cepivo se lahko shranjuje in prevaža zamrznjeno pri temperaturi **od -25 °C do -15 °C**.
- Datum izteka roka uporabnosti za shranjevanje je natisnjen na viali in škatli poleg oznake "EXP" (glejte poglavje 6.4).

**Shranjevanje v hladilniku**

- Cepivo se lahko shranjuje in prevaža tudi v hladilniku pri temperaturi **od 2 °C do 8 °C** za enkratno obdobje **največ 11 mesecev**, če ta rok ne presega prvotnega roka uporabnosti (EXP).
- Po prenosu cepiva **v hladilnik na temperaturo od 2 °C do 8 °C** je treba na škatlo zapisati nov datum izteka roka uporabnosti, cepivo pa je treba uporabiti do novega datuma izteka uporabnosti ali ga zavreči. **Prvotni datum izteka uporabnosti je treba prečrtati.** (Glejte poglavje 6.4).

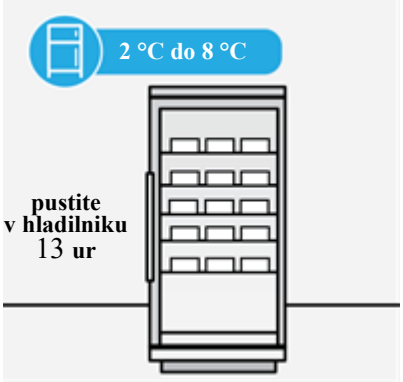
**ČE STE PREVZELI CEPIVO ODTALJENO (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), ga morate shranjevati v hladilniku:**



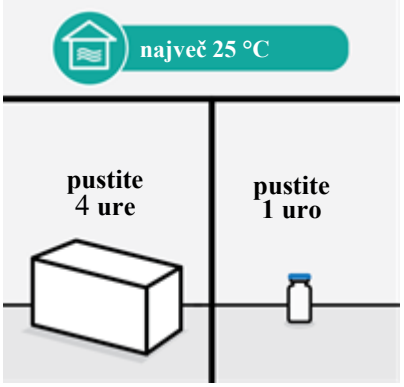

Če ste cepivo prevzeli že odtaljeno (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), ga **ne smete** ponovno zamrzniti.

**Opomba**: Če prevzamete cepivo, ki je bilo shranjeno v hladilniku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, pri prevzemu preverite novi datum izteka roka uporabnosti. Če novega datuma izteka roka uporabnosti ne najdete, se obrnite na lokalnega dobavitelja, da vam potrdi datum izteka roka uporabnosti cepiva, shranjenega v hladilniku. Preden cepivo shranite v hladilnik, na škatlo zapišite **nov datum izteka roka uporabnosti**. **Prvotni datum izteka uporabnosti morate prečrtati.** (Glejte poglavje 6.4).

## b. Če je cepivo zamrznjeno, pred injiciranjem odtalite eno ali več vial v hladilniku ali pri sobni temperaturi




ALI




**Odtaljevanje v hladilniku**

- Če je bilo cepivo shranjeno v zamrzovalniku pri temperaturi od -25 °C do -15 °C, odtaljevanje škatle z 10 ali z 20 vialami traja približno 13 ur, odtaljevanje posamezne viale pa približno 2 uri **pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**.
- Če cepiva ne uporabite takoj, glejte navodila pod naslovom Shranjevanje v hladilniku.
- Vialo je treba shranjevati v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in zaradi zapisovanja datuma izteka roka uporabnosti pri različnih pogojih shranjevanja, kadar je to potrebno.

⚠ Po odtalitvi cepiva **ne smete** ponovno zamrzniti.

**Odtaljevanje na sobni temperaturi**

- Če je bilo cepivo shranjeno v zamrzovalniku pri temperaturi od **-25 °C do -15 °C**, je treba škatlo z 10 ali z 20 vialami ali posamezne viale odtaliti pri sobni temperaturi največ **25 °C**.
- Odtaljevanje škatle z 10 ali z 20 vialami traja približno **4 ure.**
- Odtaljevanje posameznih vial traja približno **1 uro**.
- Cepivo je pri temperaturi **od 9 °C do 25 °C** stabilno skupno **12 ur**. To niso priporočeni pogoji shranjevanja ali transporta, vendar podatek lahko pomaga pri presoji uporabnosti v primeru začasnih temperaturnih odklonov.
- Če cepiva ne uporabite takoj, glejte navodila pod naslovom Shranjevanje v hladilniku.

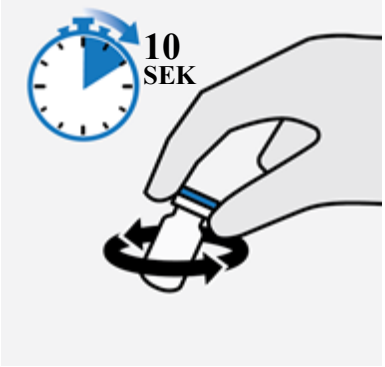
⚠ Po odtalitvi cepiva **ne smete** ponovno zamrzniti.

## c. Preglejte vialo in cepivo

- Cepivo JCOVDEN je brezbarvna do rahlo rumena, bistra do močno opalescentna suspenzija (pH 6-6,4).
- Cepivo je treba pred odmerjanjem vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti delcev ali spremembe barve.
- Vialo je treba pred odmerjanjem vizualno pregledati glede morebitnih poškodb ali drugih nepravilnosti, kot so znaki predhodnega odpiranja.

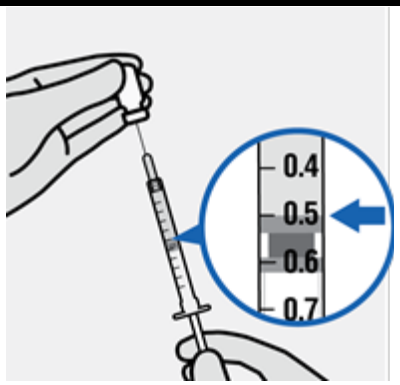
V primeru česarkoli od navedenega cepiva ne aplicirajte.

## d. Pripravite in aplicirajte cepivo




**Nežno vrtite vialo**

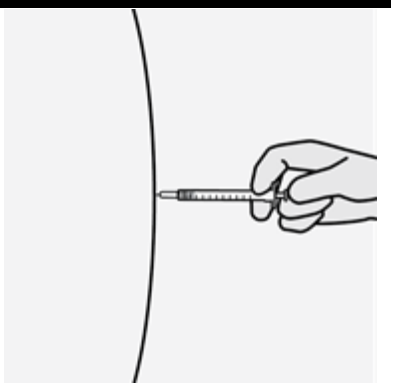
- Pred apliciranjem odmerka cepiva **vialo v pokončnem položaju nežno vrtite 10 sekund**.
- **Ne** stresajte.




**Aspirirajte 0,5 ml**

- Za aspiriranje posameznega odmerka **0,5 ml** iz večodmerne viale uporabite sterilno iglo in sterilno injekcijsko brizgo (glejte poglavje 4.2).

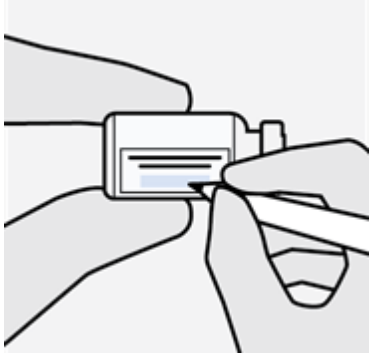
**Iz večodmerne viale je mogoče aspirirati največ 5 odmerkov**. Preostanek cepiva, ki po aspiriranju 5 odmerkov morda ostane v viali, morate zavreči.



**Injicirajte 0,5 ml**

- Odmerek smete aplicirati **samo z intramuskularno injekcijo** v deltoidno mišico na nadlakti (glejte poglavje 4.2).

## e. Shranjevanje po prvem predrtju viale



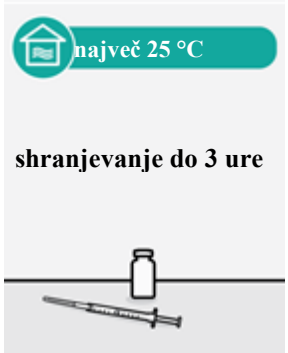
**Zapišite datum in uro, ko je treba vialo zavreči**

- Po prvem predrtju na nalepko na viali zapišite datum in uro, ko je treba vialo zavreči.

Vsebino je najbolje uporabiti takoj po prvem predrtju viale.

- Po prvem predrtju viale se lahko cepivo shranjuje pri temperaturi **od 2 °C do 8 °C največ 6 ur**.
- Če cepiva v tem času ne porabite, ga morate zavreči.

**ALI**




- Po prvem predrtju viale se cepivo lahko shranjuje **na sobni temperaturi do največ 25 °C** za enkratno obdobje **največ 3 ure** (glejte poglavje 6.3).
- Če cepiva v tem času ne porabite, ga morate zavreči.

## f. Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke. Vsebino, ki se je morda razlila, je treba razkužiti s sredstvi, ki delujejo proti adenovirusom.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. marec 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 3. januar 2022

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. julij 2024

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.