▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JCOVDEN injektioneste, suspensio
covid-19-rokote (Ad26.COV2-S [rekombinantti])

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, joka sisältää viisi 0,5 ml:n annosta.

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:
Adenoviruksen tyyppiä 26, joka koodaa SARS-CoV-2-viruksen piikin glykoproteiinia* (Ad26.COV2-S), vähintään 8,92 $\log_{10}$ infektoivaa yksikköä (Inf.U).
* Tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla PER.C6 TetR -solulinjassa.

Valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMOita).

<u>Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan</u>

Yksi annos (0,5 ml) sisältää noin 2 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio (injektioneste).

Väritön tai hieman keltainen, kirkas tai hyvin opalisoiva suspensio (pH 6–6,4).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

JCOVDEN on tarkoitettu 18-vuotiaiden ja vanhempien henkilöiden aktiiviseen immunisaatioon ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa covid-19-tautia.

Tätä rokotetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

18-vuotiaat ja vanhemmat henkilöt

Perusrokotus

JCOVDEN annetaan 0,5 ml:n kerta-annoksena vain injektiona lihakseen.

Tehosteannos

JCOVDEN-rokotteen 0,5 ml:n tehosteannos (toinen annos) lihakseen voidaan antaa 18-vuotiaille ja vanhemmille henkilöille aikaisintaan 2 kuukautta perusrokotuksen jälkeen (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

JCOVDEN-tehosteannos (0,5 ml) voidaan antaa 18-vuotiaille ja vanhemmille henkilöille heterologisena tehosteannoksena, kun perusrokotus on annettu COVID-19-mRNA-rokotteella tai COVID-19-adenovirusvektorirokotteella. Heterologisen tehosteannoksen antoväli on sama kuin perusrokotukseen käytetyn rokotteen hyväksytyllä tehosteannoksella (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

JCOVDEN-rokotteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille (alle 18 vuoden ikäisille) ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Iäkkäiden ≥ 65 vuoden ikäisten henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1.

Antotapa

JCOVDEN on tarkoitettu annettavaksi vain injektiona lihakseen, mieluiten olkavarren hartialihakseen.

Rokotetta ei saa injisoida verisuoneen, laskimoon, ihon alle eikä ihon sisään.

Rokotetta ei pidä sekoittaa samaan ruiskuun minkään toisen rokotteen tai muun lääkevalmisteen kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 varotoimet ennen rokotteen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen käsittelystä ja hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anamneesissa varmistettu tromboottinen trombosytopeeninen oireyhtymä millä tahansa COVID-19-rokotteella annetun rokotuksen jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Henkilöt, joilla on aiemmin ollut hiussuonivuoto-oireyhtymä (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapahtumia on raportoitu. Asianmukaisen lääketieteellisen hoidon ja valvonnan pitää olla aina heti saatavissa rokotuksen annon jälkeisen anafylaktisen reaktion varalta. Tarkkaa seurantaa suositellaan vähintään 15 minuutin ajan rokotuksen jälkeen.

Ahdistuneisuuteen liittyvät reaktiot

Neulalla annettavien injektioiden yhteydessä voi psyykkisperäisenä vasteena rokotukseen esiintyä ahdistuneisuuteen liittyviä reaktioita, mukaan lukien vasovagaalisia reaktioita (pyörtymisiä), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita. Käytössä on oltava varotoimet pyörtymisestä aiheutuvien vammojen välttämiseksi.

Samanaikainen sairaus

Rokotusta pitää siirtää myöhemmäksi, jos henkilöllä on akuutti vaikea-asteinen kuumetauti tai akuutti infektio. Lievien infektioiden ja/tai lievän kuumeen vuoksi rokotusta ei kuitenkaan pidä lykätä.

Hyytymishäiriöt

- ***Tromboottinen trombosytopeeninen oireyhtymä:*** JCOVDEN-rokotteen annon jälkeen on hyvin harvinaisissa tapauksissa havaittu tromboottista trombosytopeenista oireyhtymää (TTS), johon on joissakin tapauksissa liittynyt verenvuotoa. Joissakin vaikeissa tapauksissa on todettu laskimotrombooseja, joita on esiintynyt epätavallisissa paikoissa (kuten aivojen laskimosinustromboosi, sisäelinlaskimotromboosi), sekä valtimotrombooseja, ja potilaalla on ollut samanaikaisesti trombosytopenia. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Tapaukset ilmenivät ensimmäisten kolmen viikon kuluessa rokotuksen jälkeen, lähinnä alle 60-vuotiailla henkilöillä.
  Tromboosin, johon liittyy trombosytopenia, hoito vaatii kliinistä erikoisosaamista. Terveydenhuollon ammattilaisten pitää tarkistaa asianmukaiset ohjeet ja/tai konsultoida erikoislääkäriä (esim. hematologit, hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneet erikoislääkärit) tämän tilan diagnosoimiseksi ja hoitamiseksi.
  Henkilöille, joilla on ollut tromboottinen trombosytopeeninen oireyhtymä millä tahansa COVID-19-rokotteella annetun rokotuksen jälkeen, ei pidä antaa JCOVDEN-rokotetta (ks. myös kohta 4.3).
- ***Laskimotromboembolia***: JCOVDEN-rokotuksen jälkeen on havaittu harvoin laskimotromboembolioita (ks. kohta 4.8). Tämä pitää huomioida, jos henkilöllä on tavanomaista suurempi laskimotromboembolian riski.
- ***Immunotrombosytopenia***: Immunotrombosytopeniaa, johon on liittynyt hyvin alhainen trombosyyttimäärä (< 20 x 10^9/l), on raportoitu hyvin harvoin JCOVDEN-rokotuksen jälkeen, tavallisesti JCOVDEN-rokotuksen jälkeisten ensimmäisten neljän viikon aikana. Näihin sisältyi verenvuotoja ja kuolemaan johtaneita tapauksia. Joissakin näistä tapauksista henkilöllä oli aiemmin ollut immunotrombosytopenia. Jos henkilöllä on aiemmin ollut immunotrombosytopenia, trombosyyttien vähenemisen riski pitää ottaa huomioon ennen rokotusta, ja trombosyyttien seuranta rokotuksen jälkeen on suositeltavaa.

Terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava tromboembolian ja/tai trombosytopenian merkkejä ja oireita. Rokotettuja henkilöitä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua, alaraajan kipua, alaraajan turvotusta tai pitkittynyttä vatsakipua rokotuksen jälkeen. Lisäksi on aina hakeuduttava pikaisesti lääkärin hoitoon, jos rokotuksen jälkeen muutaman päivän kuluttua ilmenee neurologisia oireita, mukaan lukien vaikea tai pitkittynyt päänsärky, kouristuskohtaukset, mielentilan muutokset tai näön hämärtyminen, tai jos havaitaan spontaania verenvuotoa tai iholla mustelmia (petekioita) muualla kuin rokotuskohdassa.

Henkilöiltä, joilla todetaan trombosytopenia kolmen viikon kuluessa JCOVDEN-rokotuksesta, pitää aktiivisesti tutkia tromboosin oireet. Vastaavasti henkilöiltä, jotka tulevat vastaanotolle tromboosin vuoksi kolmen viikon kuluessa rokotuksesta, pitää tutkia trombosytopenia.

Lihaksensisäiseen antoon liittyvä verenvuotoriski

Rokote pitää muiden lihakseen annettavien injektioiden tavoin antaa varoen henkilöille, jotka käyttävät hyytymisenestolääkitystä tai joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö (kuten

hemofilia), koska näillä henkilöillä voi lihakseen annon jälkeen olla verenvuotoa tai muodostua mustelma.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Erittäin harvinaisia hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksia on raportoitu ensimmäisinä JCOVDEN-rokotuksen jälkeisinä päivinä. Kuolemantapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa potilaan anamneesissa oli ollut hiussuonivuoto-oireyhtymä. Hiussuonivuoto-oireyhtymä on harvinainen sairaus, jolle ovat ominaisia akuutti turvotus pääasiassa raajoissa, hypotensio, hemokonsentraatio ja hypoalbuminemia. Potilaat, joilla ilmenee akuutti hiussuonivuoto-oireyhtymä rokotuksen jälkeen, on tunnistettava ja hoidettava nopeasti. Intensiivinen tukihoito on yleensä tarpeen. Rokotetta ei saa antaa henkilöille, joilla on aiemmin ollut hiussuonivuoto-oireyhtymä. Ks. myös kohta 4.3.

Guillain-Barrén oireyhtymä ja selkäytimen poikittaistulehdus

Guillain–Barrén oireyhtymää ja selkäytimen poikittaistulehdusta on raportoitu hyvin harvoin JCOVDEN-rokotteen saamisen jälkeen. Terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava Guillain–Barrén oireyhtymän ja selkäytimen poikittaistulehduksen merkkejä ja oireita oikean diagnoosin varmistamiseksi, sopivan hoidon aloittamiseksi ja muiden syiden poissulkemiseksi.

Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski on lisääntynyt JCOVDEN-rokotuksen jälkeen (kohta 4.8). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutamien päivien kuluessa rokotuksesta ja ne ovat ilmaantuneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useammin alle 40-vuotiailla miehillä.

Terveydenhuollon ammattilaisten pitää olla tarkkana sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Rokotettuja pitää kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy rokotuksen jälkeen sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (akuuttia ja pitkittyvää) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä. Terveydenhuollon ammattilaisten pitää tarkistaa hoito-ohjeistoista ja/tai erikoislääkäriltä, miten nämä sairaudet diagnosoidaan ja hoidetaan.

Vaikea-asteisten haittatapahtumien riski tehosteannoksen jälkeen

Vaikea-asteisten haittatapahtumien riskiä (kuten hyytymishäiriöitä, mukaan lukien tromboottista trombosytopeenista oireyhtymää, hiussuonivuoto-oireyhtymää, Guillain-Barrén oireyhtymää, sydänlihastulehdusta ja sydänpussitulehdusta) JCOVDEN-tehosteannoksen jälkeen ei ole vielä selvitetty.

Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa, turvallisuutta ja immunogeenisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla eikä immunosuppressiivista hoitoa saavilla henkilöillä.
JCOVDEN-rokotteen teho saattaa olla immuunipuutteisilla henkilöillä tavanomaista heikompi.

Suojan kesto

Rokotteesta saatavan suojan kestoa ei tiedetä, sillä sitä selvitetään parhaillaan käynnissä olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

Rokotteen tehon rajoitteet

Rokotesuoja alkaa noin 14 päivän kuluttua rokotuksesta. JCOVDEN-rokote ei muiden rokotteiden tavoin välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja (ks. kohta 5.1).

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,5 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mg alkoholia (etanolia) per 0,5 ml:n annos. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. JCOVDEN-rokotteen samanaikaista antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

JCOVDEN-rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille on vähän kokemusta. JCOVDEN-rokotteella tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

JCOVDEN-rokotteen antamista raskauden aikana pitää harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat äidille ja sikiölle aiheutuvia mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö JCOVDEN-rokote ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

JCOVDEN-rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4.8 mainitut haittavaikutukset voivat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perusrokotus (yhdistetty primaarianalyysi)

JCOVDEN-rokotteen turvallisuutta arvioitiin satunnaistettujen, lumekontrolloitujen tutkimusten COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 ja COV3009 kaksoissokkoutetuista vaiheista tehdyssä yhdistetyssä primaarianalyysissa. Yhteensä 38 538 iältään vähintään 18-vuotiasta aikuista sai perusrokotuksena vähintään kerta-annoksen JCOVDEN-rokotetta. Tutkittavien iän mediaani oli 52 vuotta (vaihteluväli 18–100 vuotta). Yhdistettyyn primaarianalyysiin mukaan otettujen JCOVDEN-rokotetta saaneiden tutkittavien perusrokotuksen jälkeinen seuranta-aika (mediaani) oli noin 4 kuukautta. 6 136:sta JCOVDEN-rokotuksen saaneesta aikuisesta on saatavissa tietoja pidemmästä ≥ 6 kuukauden turvallisuusseurannasta.

Yleisin yhdistetyssä primaarianalyysissa raportoitu paikallinen haittavaikutus oli injektiokohdan kipu (54,3 %). Yleisimpiä systeemisiä haittavaikutuksia olivat uupumus (44,0 %), päänsärky (43,0 %), lihassärky (38,1 %) ja pahoinvointi (16,9 %). 7,2 %:lla osallistujista havaittiin kuumetta (määriteltiin kehon lämpötilaksi ≥ 38,0 °C). Valtaosa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kaikissa tutkimuksissa valtaosa haittavaikutuksista ilmeni 1–2 päivää rokotuksen jälkeen, ja ne olivat lyhytkestoisia (1–2 päivää).

Reaktogeenisuus oli yleisesti lievempää ja sitä raportoitiin harvemmin iäkkäämmillä aikuisilla.

Turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen kaikilla osallistujilla riippumatta siitä, oliko lähtötilanteessa näyttöä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta. Yhteensä 10,6 % JCOVDEN-rokotuksen saaneista oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia (serologian tai RT-PCR-määrityksen perusteella).

Tehosteannos (toinen annos) JCOVDEN-perusrokotuksen jälkeen

Noin 2 kuukautta perusrokotuksen jälkeen annetun JCOVDEN-tehosteannoksen (toisen annoksen) turvallisuutta arvioitiin käynnissä olevassa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa (COV3009). Kokonaisanalyysin 15708:sta yhden JCOVDEN-annoksen saaneista iältään 18-vuotiaasta ja sitä vanhemmasta aikuisesta yhteensä 8646 henkilöä sai toisen annoksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana.

Aikaisintaan 6 kuukautta perusrokotuksen jälkeen annetun JCOVDEN-tehosteannoksen (toisen annoksen) turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 2 tutkimuksessa (COV2008 kohortti 1, N = 330).

Homologisen tehosteannoksen kokonaishaittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen. Uusia turvallisuutta koskevia signaaleja ei tunnistettu.

Tehosteannos COVID-19-mRNA-rokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (mukaan lukien kaksi itsenäistä tutkimusta) kaikkiaan noin 500 aikuista sai perusrokotuksen kahdella COVID-19-mRNA-rokoteannoksella ja yhden JCOVDEN-tehosteannoksen aikaisintaan 3 kuukautta perusrokotuksen jälkeen (COV2008-, COV-BOOST- ja DMID 21-0012 -tutkimukset). Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu. Paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa havaittiin kuitenkin lisääntymistä heterologisen tehosteannoksen jälkeen verrattuna homologiseen JCOVDEN-tehosteannokseen.

Tehosteannos COVID-19-adenovirusvektorirokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen

Heterologisen JCOVDEN-tehosteannoksen turvallisuutta arvioitiin COV-BOOST-tutkimuksessa COVID-19-adenovirusvektorirokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen. Osallistujat saivat kaksi Vaxzevria-annosta (N = 108) ja sen jälkeen JCOVDEN-tehosteannoksen 77 päivää toisen annoksen jälkeen (mediaani; kvartiiliväli: 72–83 päivää). Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu.

<u>Haittavaikutustaulukko</u>

Yhdistetyssä primaarianalyysissa havaitut tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Esiintyvyysluokat on määritelty seuraavasti:
hyvin yleinen (≥ 1/10)
yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)
harvinainen (≥ 1/10000, < 1/1000)
hyvin harvinainen (< 1/10000)
tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. JCOVDEN-rokotuksen jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Elin-järjestelmä	**Hyvin yleinen (≥ 1/10)**	**Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)**	**Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Harvinainen (≥ 1/10000, < 1/1000)**	**Hyvin harvinainen (< 1/10000)**	**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**
Veri ja imukudos				Lymfadeno-patia		Immuno-trombo-sytopenia
Immuuni-järjestelmä				Urtikaria, yliherkkyys[a]		Anafylaksia[b]
Hermosto	Päänsärky		Heite-huimaus, vapina	Parestesiat, hypestesia, kasvohalvaus (mukaan lukien Bellin pareesi)	Guillain-Barrén oireyhtymä	Selkäytimen poikittais-tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin				Tinnitus		
Sydän						Sydänlihas-tulehdus, sydänpussi-tulehdus
Verisuonisto				Laskimo-trombo-embolia	Tromboottinen trombo-sytopeeninen oireyhtymä	Hiussuoni-vuoto-oireyhtymä, ihon pienten suonten vaskuliitti
Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina			Yskä, suunielun kipu, aivastelu			
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi		Ripuli, oksentelu			
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma	Liikahikoilu		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky		Nivelsärky, lihas-heikkous, selkäkipu, raajakipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio-kohdan kipu, uupumus	Kuume, injektio-kohdan punoitus, injektio-kohdan turpoaminen, vilunväreet	Huono-vointisuus, voimatto-muus			

[a] Yliherkkyys viittaa ihon ja ihonalaisten kudosten allergisiin reaktioihin.

[b] Tapauksia todettu Etelä-Afrikassa parhaillaan käynnissä olevassa avoimessa tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Liitä ilmoitukseen rokotteen eränumero, jos se on saatavissa.

4.9 Yliannostus

Yliannostapauksia ei ole raportoitu. Vaiheen 1/2 tutkimuksissa annettu suurempi (enimmillään kaksinkertainen) JCOVDEN-rokoteannos siedettiin vielä hyvin, mutta rokotetuilla raportoitiin lisääntynyttä reaktogeenisuutta (lisääntynyttä rokotuskohdan kipua, uupumusta, päänsärkyä, lihassärkyä, pahoinvointia ja kuumetta).

Yliannostapauksissa suositellaan vitaalitoimintojen seurantaa ja mahdollista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: COVID-19-rokotteet, replikoitumaton virusvektori, ATC-koodi: J07BN02

Vaikutusmekanismi

JCOVDEN on monovalentti rokote, joka koostuu rekombinantista, replikoitumiskyvyttömästä ihmisen adenoviruksen tyypin 26 vektorista, joka koodaa SARS-CoV-2-viruksen täyspitkää piikin (S) glykoproteiinia stabilisoidussa konformaatiossa. Annon jälkeen SARS-CoV-2-viruksen piikin (S) glykoproteiinia ilmentyy ohimenevästi ja se stimuloi sekä neutraloivia että muita toiminnallisia S-spesifisiä vasta-aineita sekä soluvälitteisiä immuunivasteita S-antigeenia vastaan, mikä saattaa osaltaan suojata covid-19-infektiolta.

Kliininen teho

Perusrokotuksena annetun kerta-annoksen teho

Primaarianalyysi

Yhdysvalloissa, Etelä-Afrikassa ja Latinalaisen Amerikan maissa tehtiin primaarianalyysi (tietojenkeruun ajankohta 22. tammikuuta 2021) vaiheen 3 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (COV3001), jossa 18-vuotiailla ja vanhemmilla aikuisilla arvioitiin perusrokotuksena annetun JCOVDEN-rokotteen kerta-annoksen tehoa, turvallisuutta ja immunogeenisuutta covid-19-infektion ehkäisyssä. Tutkimukseen ei otettu mukaan henkilöitä, joiden immuunijärjestelmän toiminnassa on poikkeavuuksia kliinisen sairauden vuoksi, henkilöitä, jotka ovat edeltäneiden 6 kuukauden aikana saaneet immunosuppressiivista hoitoa eikä raskaana olevia naisia. Tutkimuksesta ei suljettu pois hoitoa saavia stabiilia HIV-infektiota sairastavia henkilöitä. Myyntiluvallisia rokotteita, mutta ei eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, voitiin antaa viimeistään 14 päivää ennen tai aikaisintaan 14 päivän kuluttua tutkimusrokotteen annosta.

Myyntiluvallisia eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voitiin antaa viimeistään 28 päivää ennen tai aikaisintaan 28 päivän kuluttua tutkimusrokotuksen antamisesta.

Yhteensä 44325 tutkittavaa satunnaistettiin rinnakkaisasetelmassa suhteessa 1:1 saamaan injektiona lihakseen JCOVDEN-rokotetta tai lumevalmistetta. Yhteensä 21895 aikuista sai JCOVDEN-rokotetta ja 21888 aikuista sai lumevalmistetta. Osallistujia seurattiin noin 2 kuukauden (mediaani) ajan rokotuksen jälkeen.

Ensisijainen tehoanalyysi käsitti 39321 tutkittavan joukon, jossa 38059 tutkittavaa oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-seronegatiivisia ja 1262 tutkittavan serologinen status ei ollut tiedossa.

JCOVDEN-rokotetta ja lumevalmistetta saaneiden henkilöiden demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset. Ensisijaisen tehoanalyysin joukossa JCOVDEN-rokotetta saaneiden henkilöiden iän mediaani oli 52,0 vuotta (vaihteluväli: 18–100 vuotta); 79,7 % (N = 15646) tutkittavista oli 18–64-vuotiaita (20,3 % [N = 3984] oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 3,8 % [N = 755] oli 75-vuotiaita tai vanhempia); 44,3 % tutkittavista oli naisia; 46,8 % oli Pohjois-Amerikasta (Yhdysvalloista), 40,6 % oli Latinalaisesta Amerikasta ja 12,6 % oli Afrikan eteläosista (Etelä-Afrikasta). Yhteensä 7830 (39,9 %) tutkittavalla oli ennestään vähintään yksi samanaikainen sairaus, johon liittyi lähtötilanteessa riski covid-19-infektion kehittymisestä vaikea-asteiseksi. Samanaikaisia sairauksia olivat: lihavuus, joksi määriteltiin painoindeksi ≥ 30 kg/m^2 (27,5 %), hypertensio (10,3 %), tyypin 2 diabetes (7,2 %), stabiili / hyvässä hoitotasapainossa oleva HIV-infektio (2,5 %), vakava sydänsairaus (2,4 %) ja astma (1,3 %). Enintään 1 %:lla tutkittavista oli muita samanaikaisia sairauksia.

Covid-19-tapaukset varmistettiin keskuslaboratorion analysoimalla polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvan testin positiivisella SARS-CoV-2-viruksen RNA-testituloksella. Rokotteen kokonaisteho ja teho keskeisissä ikäryhmissä esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Analyysi rokotteen tehosta covid-19:ää[b] vastaan SARS-CoV-2-seronegatiivisilla aikuisilla – kerta-annoksen saaneen ensisijaisen tehoanalyysin joukko

Alaryhmä	JCOVDEN N = 19630		Lumevalmiste N = 19691		Rokotteen teho (%) (95 %:n luottamusväli)[c]
	covid-19-tapauksia (n)	Henkilö-vuotta	covid-19-tapauksia (n)	Henkilö-vuotta	
14 päivää rokotuksen jälkeen					
Kaikki tutkittavat[a]	116	3116,6	348	3096,1	66,9 (59,0; 73,4)
18–64-vuotiaat	107	2530,3	297	2511,2	64,2 (55,3; 71,6)
65-vuotiaat ja vanhemmat	9	586,3	51	584,9	82,4 (63,9; 92,4)
75-vuotiaat ja vanhemmat	0	107,4	8	99,2	100 (45,9; 100,0)
28 päivää rokotuksen jälkeen					
Kaikki tutkittavat[a]	66	3102,0	193	3070,7	66,1 (55,0; 74,8)
18–64-vuotiaat	60	2518,7	170	2490,1	65,1 (52,9; 74,5)
65-vuotiaat ja vanhemmat	6	583,3	23	580,5	74,0 (34,4; 91,4)
75-vuotiaat ja vanhemmat	0	106,4	3	98,1	–

[a] Yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma kuten määritelty tutkimussuunnitelmassa.
[b] Tutkimussuunnitelman määritelmän mukaan oireinen covid-19 edellytti RT-PCR-tekniikalla saatua positiivista tulosta ja vähintään yhtä hengitystieoiretta tai -löydöstä tai kahta muuta systeemistä oiretta tai löydöstä.
[c] Kaikkien tutkittavien luottamusvälit korjattiin monitestauksen tyypin I virheen rajoittamiseksi. Ikäryhmien luottamusvälit esitetään korjaamattomina.

Rokotteen teho vaikea-asteista covid-19:ää vastaan esitetään jäljempänä taulukossa 3.

Taulukko 3. Analyysit rokotteen tehosta vaikea-asteista covid-19:ää[a] vastaan SARS-CoV-2-seronegatiivisilla aikuisilla – kerta-annoksen saaneen ensisijaisen tehoanalyysin joukko

Alaryhmä	JCOVDEN N = 19630		Lumevalmiste N = 19691		Rokotteen teho (%) (95 %:n luottamusväli)[b]
	covid-19-tapauksia (n)	Henkilö-vuotta	covid-19-tapauksia (n)	Henkilö-vuotta	
14 päivää rokotuksen jälkeen					
Vaikea-asteinen	14	3125,1	60	3122,0	76,7 (54,6; 89,1)
28 päivää rokotuksen jälkeen					
Vaikea-asteinen	5	3106,2	34	3082,6	85,4 (54,2; 96,9)

[a] Lopullisen määrityksen vaikea-asteisista covid-19-tapauksista teki riippumaton arviointikomitea, joka arvioi myös taudin vaikeusasteen Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n ohjeistojen määritelmän mukaisesti.
[b] Luottamusvälit korjattiin monitestauksen tyypin I virheen rajoittamiseksi.

JCOVDEN-ryhmän 14:stä vaikea-asteisesta tapauksesta vs. lumeryhmän 60:stä vaikea-asteisesta tapauksesta, jotka ilmenivät vähintään 14 päivää rokotuksen jälkeen, kaksi JCOVDEN-ryhmässä ja kuusi lumeryhmässä tarvitsi sairaalahoitoa. Kolme henkilöä kuoli (kaikki lumeryhmässä). Valtaosa muista vaikea-asteisista tapauksista täytti vain vaikea-asteista tautia koskevan happisaturaation (SpO_2) kriteerin (≤ 93 % huoneilmassa).

Päivitetyt analyysit

Tehoa koskevat päivitetyt analyysit tehtiin kaksoissokkovaiheen lopussa (tietojenkeruun ajankohta 9. heinäkuuta 2021) karttuneista covid-19-lisätapauksista, jotka todettiin sokkoutetun, lumekontrolloidun seurannan aikana, jonka keston mediaani oli 4 kuukautta JCOVDEN-kerta-annoksen jälkeen.

Taulukko 4. Analyysi rokotteen tehosta oireista[a] tai vaikea-asteista[b] covid-19:ää vastaan – 14 päivää ja 28 päivää kerta-annoksen jälkeen

Päätetapahtuma[c]	JCOVDEN N = 19577[d]		Lumelääke N = 19608[d]		Rokotteen teho, % (95 %:n luottamusväli)
	Covid-19-tapauksia (n)	Henkilö-vuosia	Covid-19-tapauksia (n)	Henkilö-vuosia	
14 päivää rokotuksen jälkeen					
Oireinen covid-19	484	6685,6	1067	6440,2	56,3 (51,3; 60,9)
18–64-vuotiaat	438	5572,0	944	5363,6	55,3 (49,9; 60,2)
65-vuotiaat ja vanhemmat	46	1113,6	123	1076,6	63,8 (48,9; 74,8)
75-vuotiaat ja vanhemmat	9	198,2	15	170,9	48,3 (-26,1; 80,1)

Vaikea-asteinen covid-19	56	6774,6	205	6625,2	73,3 (63,9; 80,5)
18–64-vuotiaat	46	5653,8	175	5531,4	74,3 (64,2; 81,8)
65-vuotiaat ja vanhemmat	10	1120,8	30	1093,8	67,5 (31,6; 85,8)
75-vuotiaat ja vanhemmat	2	199,4	6	172,4	71,2 (-61,2; 97,2)
28 päivää rokotuksen jälkeen					
Oireinen covid-19	433	6658,4	883	6400,4	52,9 (47,1; 58,1)
18–64-vuotiaat	393	5549,9	790	5330,5	52,2 (46,0; 57,8)
65-vuotiaat ja vanhemmat	40	1108,5	93	1069,9	58,5 (39,3; 72,1)
75-vuotiaat ja vanhemmat	9	196,0	10	169,3	22,3 (-112,8; 72,1)
Vaikea-asteinen covid-19	46	6733,8	176	6542,1	74,6 (64,7; 82,1)
18–64-vuotiaat	38	5619,2	150	5460,5	75,4 (64,7; 83,2)
65-vuotiaat ja vanhemmat	8	1114,6	26	1081,6	70,1 (32,1; 88,3)
75-vuotiaat ja vanhemmat	2	197,2	5	170,1	65,5 (-110,7; 96,7)

[a] Tutkimussuunnitelmassa määriteltiin, että oireinen covid-19 edellyttää positiivista RT-PCR-tulosta ja vähintään yhtä hengitystieoiretta tai -löydöstä tai kahta muuta systeemistä oiretta tai löydöstä.

[b] Vaikea-asteiset covid-19-tapaukset määritteli lopullisesti itsenäinen arviointitoimikunta, joka myös arvioi taudin vaikeusasteen Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) ohjeiston määritelmän mukaisesti.

[c] Tutkimussuunnitelmassa määritelty toinen ensisijainen päätetapahtuma.

[d] Tutkimussuunnitelman mukainen (*per-protocol*) tehoa koskeva potilasjoukko.

14 päivää rokotuksen jälkeen sairaalahoidossa oli JCOVDEN-ryhmässä 18 molekulaarisesti varmistettua covid-19-tapausta ja lumeryhmässä 74 molekulaarisesti varmistettua covid-19-tapausta, joten rokotteen teho oli 76,1 % (korjattu 95 %:n luottamusväli: 56,9; 87,7). Tehohoitoa tarvittiin JCOVDEN-ryhmässä yhteensä 5 tapauksessa verrattuna 17 tapaukseen lumeryhmässä, ja hengityskonehoitoa tarvittiin JCOVDEN-ryhmässä 4 tapauksessa verrattuna 8 tapaukseen lumeryhmässä.

Rokotteen teho vähintään 28 päivää rokotuksen jälkeen oli oireettomia infektioita vastaan 28,9 % (95 %:n luottamusväli: 20,0; 36,8) ja kaikkia SARS-CoV-2-infektioita vastaan 41,7 % (95 %:n luottamusväli: 36,3; 46,7).

Ensisijaista tehoa koskevan päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat, että mies- ja naisosallistujien tehoa koskevat piste-estimaatit olivat samankaltaiset. Sama koski osallistujia myös riippumatta siitä, oliko heillä samanaikaisia sairauksia, joihin liittyy suuri vaikea-asteisen covid-19:n riski.

Taulukossa 5 esitetään tiivistelmä rokotteen tehosta varianttikannoittain:

Taulukko 5. Tiivistelmä rokotteen tehosta kerta-annoksen jälkeen oireista[a] tai vaikea-asteista[b] covid-19:ää vastaan varianttikannoittain

Variantti	Suojatehon alkaminen	Vaikeusaste	
		Oireinen covid-19, rokotteen teho, % (95 %:n luottamusväli)	**Vaikea-asteinen covid-19, rokotteen teho % (95 %:n luottamusväli)**
Viitekanta	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	71,5 % (57,3; 81,4)	89,7 % (57,3; 98,8)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	58,2 % (35,0; 73,7)	93,1 % (54,4; 99,8)
Alfa (B.1.1.7)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	70,1 % (35,1; 87,6)	51,1 % (-241,2; 95,6)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	70,2 % (35,3; 87,6)	51,4 % (-239,0; 95,6)
Beeta (B.1.351)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	38,1 % (4,2; 60,4)	70,2 % (28,4; 89,2)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	51,9 % (19,1; 72,2)	78,4 % (34,5; 94,7)
Gamma (P.1)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	36,4 % (13,9; 53,2)	63,3 % (18,3; 85,0)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	36,5 % (14,1; 53,3)	63,6 % (18,8; 85,1)
Zeeta (P.2)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	64,8 % (47,3; 77,0)	91,1 % (38,8; 99,8)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	64,1 % (42,5; 78,3)	87,9 % (9,4; 99,7)
Myy (B.1.621)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	35,8 % (1,5; 58,6)	79,4 % (38,1; 94,9)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	35,9 % (1,7; 58,7)	79,5 % (38,5; 94,9)
Lambda (C.37)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	10,0 % (-39,5; 42,0)	67,4 % (-30,6; 94,3)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	10,1 % (-39,2; 42,1)	67,6 % (-29,8; 94,4)
Delta (B.1.617.2/AY.1/AY.2)	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	-6,0 % (-178,3; 59,2)	NE* NE*
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	-5,7 % (-177,7; 59,2)	NE* NE*
Muu	Aikaisintaan 14 päivää rokotuksen jälkeen	73,2 % (65,4; 79,4)	81,4 % (59,8; 92,5)
	Aikaisintaan 28 päivää rokotuksen jälkeen	69,0 % (59,1; 76,8)	75,7 % (46,2; 90,3)

[a] Tutkimussuunnitelmassa määriteltiin, että oireinen covid-19 edellyttää positiivista RT-PCR-tulosta ja vähintään yhtä hengitystieoiretta tai -löydöstä tai kahta muuta systeemistä oiretta tai löydöstä.

[b] Vaikea-asteiset covid-19-tapaukset määritteli lopullisesti itsenäinen arviointitoimikunta, joka myös arvioi taudin vaikeusasteen Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) ohjeiston määritelmän mukaisesti.

* Jos päätetapahtuman osalta havaitaan alle 6 tapausta, rokotteen tehoa ei mainita. NE = ei arvioitavissa (not estimable).

Kahden kuukauden välein annettujen kahden JCOVDEN-annoksen teho

Pohjois-Amerikassa ja Latinalaisessa Amerikassa, Afrikassa, Euroopassa ja Aasiassa tehtiin lopullinen analyysi (tietojenkeruun ajankohta 25. kesäkuuta 2021) vaiheen 3 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (COV3009), jossa arvioitiin 56 päivän välein annettujen kahden JCOVDEN-annoksen tehoa, turvallisuutta ja immunogeenisuutta. Tutkimukseen ei otettu mukaan henkilöitä, joiden immuunijärjestelmän toiminnassa oli

poikkeavuuksia kliinisen sairauden vuoksi, henkilöitä, jotka olivat edeltäneiden 6 kuukauden aikana saaneet immunosuppressiivista hoitoa eikä raskaana olevia naisia. Tutkimuksesta ei suljettu pois hoitoa saavia stabiilia HIV-infektiota sairastavia henkilöitä. Myyntiluvallisia rokotteita, mutta ei eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, voitiin antaa viimeistään 14 päivää ennen tai aikaisintaan 14 päivän kuluttua tutkimusrokotteen annosta. Myyntiluvallisia eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voitiin antaa viimeistään 28 päivää ennen tai aikaisintaan 28 päivän kuluttua tutkimusrokotuksen antamisesta.

Tutkimuksen kaksoissokkoutetussa jaksossa satunnaistettiin yhteensä 31300 henkilöä. Yhteensä 14492 henkilöä (46,3 %) otettiin mukaan tutkimussuunnitelman mukaiseen (*per-protocol*) tehoa koskevaan potilasjoukkoon (7484 henkilöä sai JCOVDEN-rokotetta ja 7008 henkilöä sai lumevalmistetta). Osallistujia seurattiin 36 päivän (mediaani; vaihteluväli: 0–172 päivää) ajan rokotuksen jälkeen.

Vähintään kaksi JCOVDEN-annosta ja lumevalmistetta saaneiden henkilöiden demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset. Ensisijaisen tehoanalyysin joukossa kaksi JCOVDEN-annosta saaneiden henkilöiden iän mediaani oli 50,0 vuotta (vaihteluväli: 18–99 vuotta); 87,0 % (N = 6512) henkilöistä oli 18–64-vuotiaita, (13,0 % [N = 972] oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 1,9 % [N = 144] oli 75-vuotiaita tai vanhempia); 45,4 % henkilöistä oli naisia; 37,5 % oli Pohjois-Amerikasta (Yhdysvalloista), 51,0 % oli Euroopasta (Iso-Britannia mukaan lukien), 5,4 % oli Etelä-Afrikasta, 1,9 % oli Filippiineiltä ja 4,2 % oli Latinalaisesta Amerikasta. Yhteensä 2747 (36,7 %) henkilöllä oli ennestään vähintään yksi samanaikainen sairaus, johon liittyi lähtötilanteessa riski covid-19-infektion kehittymisestä vaikea-asteiseksi. Samanaikaisia sairauksia olivat: lihavuus, joksi määriteltiin painoindeksi ≥ 30 kg/m^2 (24,6 %), hypertensio (8,9 %), uniapnea (6,7 %), tyypin 2 diabetes (5,2 %), vakava sydänsairaus (3,6 %), astma (1,7 %) ja stabiili / hyvässä hoitotasapainossa oleva HIV-infektio (1,3 %). Enintään 1 %:lla tutkittavista oli muita samanaikaisia sairauksia.

Rokotteen teho oireista covid-19:ää ja vaikea-asteista covid-19:ää vastaan esitetään jäljempänä taulukossa 6:

Taulukko 6. Analyysi rokotteen tehosta oireista[a] tai vaikea-asteista[b] covid-19:ää vastaan – 14 päivää tehosteannoksen (toisen annoksen) jälkeen

	JCOVDEN N = 7484[c]		**Lumelääke N = 7008[c]**		**Rokotteen teho, % (95 %:n luottamusväli)[d]**
Päätetapahtuma	**Covid-19-tapauksia (n)**	**Henkilö-vuosia**	**Covid-19-tapauksia (n)**	**Henkilö-vuosia**	
Oireinen covid-19	14	1730,0	52	1595,0	75,2 (54,6; 87,3)
Vaikea-asteinen covid-19	0	1730,7	8[e]	1598,9	100 (32,6; 100,0)

[a] Tutkimussuunnitelmassa määriteltiin, että oireinen covid-19 edellyttää positiivista RT-PCR-tulosta ja vähintään yhtä hengitystieoiretta tai -löydöstä tai kahta muuta systeemistä oiretta tai löydöstä.

[b] Vaikea-asteiset covid-19-tapaukset määritteli lopullisesti itsenäinen arviointitoimikunta, joka myös arvioi taudin vaikeusasteen Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) ohjeiston määritelmän mukaisesti.

[c] Tutkimussuunnitelman mukainen (*per-protocol*) tehoa koskeva potilasjoukko.

[d] Luottamusvälit korjattiin tyypin I virheen hallitsemiseksi monitestauksessa.

[e] Vaikea-asteista tautia sairastaneista 8 osallistujasta yksi joutui tehohoitoon.

Loppuanalyysi niistä varianteista, joihin liittyy riittävästi tapauksia merkityksellisten tulkintojen tekemiseksi (alfa [B.1.1.7] ja myy [B.1.621]), osoitti, että ensimmäisen JCOVDEN-annoksen jälkeen teho näitä kahta varianttia vastaan 14 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen (päivä 15 – päivä 56) oli alfavariantin osalta 73,2 % (95 %:n luottamusväli: 48,4; 87,1) ja myyvariantin osalta 38,6 % (95 %:n luottamusväli: -43,9; 75,1]. Toisen annoksen jälkeen (≥ 71 päivää) teho alfavarianttia vastaan oli 83,7 % [95 %:n luottamusväli: 43,8; 97,0] ja myyvarianttia vastaan 53,9 % [95 %:n luottamusväli: -48,0; 87,6]. Deltavarianttitapauksia oli vain seitsemän (neljä deltavarianttitapausta

JCOVDEN-ryhmässä ja kolme deltavarianttitapausta lumeryhmässä). Viitekantatapauksia ei havaittu seurannassa JCOVDEN- tai lumeryhmässä 14 päivää tehosteannoksen jälkeen (≥ 71 päivää).

Rokotteen teho oireetonta covid-19:ää vastaan vähintään 14 päivää tehosteannoksen jälkeen oli 34,2 % (95 %:n luottamusväli: -6,4; 59,8).

Tehosteannoksen (toisen annoksen) immunogeenisuus JCOVDEN-perusrokotuksen jälkeen

On huomattava, että suojan ja immuuniteetin välistä korrelaatiota ei ole varmistettu. Vaiheen 2 tutkimuksessa (COV2001) iältään 18–55-vuotiaat sekä 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt saivat JCOVDEN-tehosteannoksen noin 2 kuukautta perusrokotuksen jälkeen. Immunogeenisuutta arvioitiin mittaamalla neutraloivat vasta-aineet SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 -kannalle kvalifioidulla wtVNA-määrityksellä (wild-type virus neutralisation assay). Immunogeenisuustietoja on saatavilla 39 henkilöstä, joista 15 oli 65-vuotiaita ja sitä vanhempia; tiivistelmä tiedoista on taulukossa 7.

Taulukko 7. SARS-CoV-2:n neutraloiva villityyppi VNA-VICTORIA/1/2020* (IC50), COV2001-tutkimuksen ryhmä 1, tutkimussuunnitelman mukainen (*per-protocol*) immunogeenisuustietue**

	Lähtötilanne (päivä 1)	**28 päivää perusrokotuksen jälkeen (päivä 29)**	**Ennen tehosteannosta (päivä 57)**	**14 päivää tehosteannoksen jälkeen (päivä 71)**	**28 päivää tehosteannoksen jälkeen (päivä 85)**
N	38	39	39	39	38
Tiitterin geometrinen keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	260 (196; 346)	212 (142; 314)	514 (357; 740)	424 (301; 597)
Tehosteannosta edeltäneeseen tasoon verrattaessa suurenemiskertoimen geometrinen keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	n/a	n/a	n/a	2,3 (1,7; 3,0)	1,8 (1,4; 2,4)

LLOQ = kvantifioinnin alaraja (lower limit of quantification)
* Victoria/1/2020-kanta katsotaan viitekannaksi.
** PPI-tietue: tutkimussuunnitelman mukainen (*per-protocol*) immunogeenisuutta koskeva potilasjoukko käsittää kaikki satunnaistetut ja rokotetut henkilöt, joista on immunogeenisuustietoja saatavissa, pois lukien henkilöt, joilla on sellaisia merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, jotka oletettavasti vaikuttavat immunogeenisuutta koskeviin hoitotuloksiin. Analyysistä suljettiin lisäksi pois näytteet, jotka saatiin rokotuksen antamatta jäämisen jälkeen tai henkilöiltä, joille ilmaantui seulonnan jälkeen luonnollinen SARS-CoV-2-infektio (jos oleellinen).

COV1001-, COV1002- ja COV2001-tutkimuksissa havaittiin pienellä tutkimuksen osallistujajoukolla myös SARS-CoV-2-viitekantaa neutraloivien vasta-aineiden (wtVNA) ja piikkiproteiinia sitovien vasta-aineiden (ELISA-testi) lisääntymistä tehostetta edeltäviin arvoihin verrattuna annettaessa tehoste 2, 3 ja 6 kuukauden aikapisteessä. Tiittereiden geometriset keskiarvot suurenivat tehosteannosta edeltävästä tilanteesta 1 kuukauteen tehosteannoksen jälkeen neutraloivien vasta-aineiden osalta 1,5–4,4-kertaiseksi ja sitovien vasta-aineiden osalta 2,5–5,8-kertaiseksi. Neljä kuukautta kahden kuukauden aikapisteessä annetun tehosteannoksen jälkeen vasta-ainepitoisuuden havaittiin pienentyneen kaksinkertaisesti verrattuna yhteen kuukauteen kahden kuukauden aikapisteessä annetun tehosteannoksen jälkeen. Vasta-ainepitoisuus oli edelleen suurempi kuin vastaavassa aikapisteessä kerta-annoksen jälkeen. Nämä tiedot tukevat tehosteannoksen antamista aikaisintaan 2 kuukautta perusrokotuksen jälkeen.

Tehosteannoksen immunogeenisuus COVID-19-mRNA-rokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen

COV-BOOST-tutkimus on Isossa-Britanniassa tehty satunnaistettu, vaiheen 2 tutkijalähtöinen monikeskustutkimus (NCT73765130) COVID-19-tehosterokotteen arvioimiseksi. Osallistujat olivat 30-vuotiaita tai vanhempia aikuisia. Osallistujista muodostettu kohortti sai kaksi Comirnaty-annosta

(N = 89) ja sen jälkeen JCOVDEN-tehosteannoksen. Toisen annoksen ja tehosteannoksen välin mediaani (kvartiiliväli) oli 106 (91–144) päivää. Päivänä 28 havaittiin JCOVDEN-tehosteinen sitoutuminen (N = 88), pseudovirusta neutraloiva (N = 77) ja villityyppiä neutraloiva vasta-ainevaste (N = 21) viitekantaa vastaan. Päivänä 84 tehosteen jälkeen tiittereiden geometriset keskiarvot olivat edelleen suuremmat kuin tehostetta edeltävät arvot. Lisäksi JCOVDEN tehosti päivänä 28 arvioitua pseudovirusta neutraloivaa vasta-ainevastetta deltavarianttia vastaan (N = 89).

Yhdysvalloissa tehdyssä itsenäisessä vaiheen 1/2 avoimessa kliinisessä DMID 21-0012 -tutkimuksessa (NCT04889209) arvioitiin heterologista JCOVDEN-tehosteannosta. Havaitut erot ovat pienen otoskoon vuoksi vain kuvailevia. JCOVDEN-tehosteannos annettiin aikuisille, jotka olivat saaneet perusrokotuksena Spikevax-rokotteen kahden annoksen sarjan tai Comirnaty-rokotteen kahden annoksen sarjan vähintään 12 viikkoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa (välin keskiarvo [vaihteluväli] oli Spikevax-rokotteen yhteydessä 20 [13–26] viikkoa ja Comirnaty-rokotteen yhteydessä 21 [12–41] viikkoa) ja joilla ei raportoitu aiempaa SARS-CoV-2-infektiota. Päivänä 15 tehosteen jälkeen havaittiin JCOVDEN-tehosteinen sitoutuminen ja pseudovirusta neutraloiva vasta-ainevaste viitekantaa ja deltavarianttia vastaan henkilöillä, jotka olivat saaneet perusrokotuksen Spikevax-rokotteen kahden annoksen sarjalla (N = 49) tai Comirnaty-rokotteen kahden annoksen sarjalla (N = 50). Päivänä 29 havaittiin JCOVDEN-tehosteinen pseudovirusta neutraloiva vasta-ainevaste omikronin BA.1-varianttia vastaan henkilöillä, jotka olivat saaneet perusrokotuksen Comirnaty-rokotteen kahden annoksen sarjalla (N = 50).

Tehosteannoksen immunogeenisuus COVID-19-adenovirusvektorirokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen

COV-BOOST-tutkimuksessa (ks. tutkimusasetelma edellä) arvioitiin myös JCOVDEN-tehosteannosta osallistujilla, jotka olivat saaneet kaksi Vaxzevria-annosta (N = 101). Toisen annoksen ja tehosteannoksen välin mediaani (kvartiiliväli) oli 77 (72–83) päivää. JCOVDEN tehosti sitoutumista (N = 94), pseudovirusta neutraloivaa (N = 94) ja villityyppiä neutraloivaa vasta-ainevastetta (N = 21) viitekantaa vastaan. Päivänä 84 tehosteen jälkeen tiittereiden geometriset keskiarvot olivat edelleen suuremmat kuin tehostetta edeltäneet arvot. Lisäksi JCOVDEN tehosti päivänä 28 arvioitua pseudovirusta neutraloivaa vasta-ainevastetta deltavarianttia vastaan (N = 90).

COV-BOOST-tutkimuksesta ja DMID 21-0012 -tutkimuksesta saadut kuvailevat tiedot osoittavat, että adenovirusvektorirokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen annettu JCOVDEN-tehoste indusoi heikommat vasta-ainevasteet kuin adenovirusvektorirokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen annettu heterologinen tehoste myyntiluvallisella mRNA-rokotteella. Tutkimukset osoittavat myös, että mRNA-rokotteella annetun perusrokotuksen jälkeen JCOVDEN-tehosteen jälkeiset 1 kuukauden aikapisteessä saavutetut neutraloivien vasta-aineiden tiitterit ovat vastaavan suuruiset kuin mRNA-rokotteella annetun homologisen tehosteen jälkeen.

Iäkkäät

JCOVDEN-rokotetta arvioitiin 18-vuotiailla ja vanhemmilla henkilöillä. JCOVDEN-rokotteen teho oli yhdenmukainen iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) ja nuoremmilla henkilöillä (18–64-vuotiaat).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset JCOVDEN-rokotteen käytöstä covid-19:n ehkäisemisessä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

JCOVDEN-rokotteen genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Rokotteen komponentit eivät oletettavasti ole genotoksisia tai karsinogeenisia.

Lisääntymistoksisuus ja hedelmällisyys

Naaraiden lisääntymistoksisuutta ja hedelmällisyyttä arvioitiin kaniineilla alkion ja sikiön kehitystä ja pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa yhdistetyssä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa ensimmäinen JCOVDEN-rokotus annettiin naaraskaniineille lihakseen 7 päivää ennen parittelua annoksena, joka oli kaksinkertainen ihmiselle suositeltavaan annokseen nähden. Tämän jälkeen gestaatiojakson aikana annettiin kaksi rokotusta samalla annoksella (eli gestaatiopäivinä 6 ja 20). Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen, tiineyteen tai alkion tai sikiön tai jälkeläisten kehitykseen ei todettu. Emonaarailla sekä niiden sikiöillä ja jälkeläisillä todettiin SARS-CoV-2-viruksen S-proteiinille spesifisiä vasta-ainetiittereitä, mikä osoittaa, että emon vasta-aineet siirtyivät gestaation aikana sikiöihin. JCOVDEN-rokotteen erittymisestä maitoon ei ole tietoja saatavissa.

JCOVDEN-rokotteella kaniineilla tehdyssä toksisuutta koskeneessa konventionaalisessa (toistuva altistus) tutkimuksessa ei myöskään todettu sellaisia vaikutuksia urosten sukuelimiin, jotka heikentäisivät urosten hedelmällisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

10 injektiopullon pakkaus

2-hydroksipropyyli-β-syklodekstriini (HBCD)
Sitruunahappomonohydraatti
Etanoli
Kloorivetyhappo
Polysorbaatti-80
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Trinatriumsitraattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

20 injektiopullon pakkaus

2-hydroksipropyyli-β-syklodekstriini (HBCD)
Sitruunahappomonohydraatti
Etanoli
Kloorivetyhappo
Polysorbaatti-80
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä laimentaa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta -25 – -15 °C:ssa säilytettynä.

Pakastimesta otettua avaamatonta rokotetta voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna yhden enintään 11 kuukauden pituisen jakson ajan, joka ei saa ylittää pakkaukseen painettua viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP).

Sulatettu rokote ei saa jäätyä uudelleen.

Säilytystä koskevat erityiset varotoimet, ks. kohta 6.4.

Avattu injektiopullo (injektiopullon ensimmäisen lävistämisen jälkeen)

Rokotteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi, kuljetusaika mukaan lukien, on osoitettu 6 tuntia 2–25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää mieluiten heti injektiopullon ensimmäisen lävistämisen jälkeen. Valmistetta voidaan kuitenkin säilyttää 2–8 °C:ssa enintään 6 tuntia tai sen voi jättää huoneenlämpöön (enintään 25 °C) enintään 3 tunniksi injektiopullon ensimmäisen lävistämisen jälkeen. Mainitut ajat ylittävä käytönaikainen säilytys on käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (-25 – -15 °C). Viimeinen käyttöpäivämäärä -25 – -15 °C:n lämpötilassa säilytettäessä on painettu injektiopulloon ja ulkopakkaukseen merkinnän EXP jälkeen.

Pakastettuna -25 – -15 °C:ssa säilytetty rokote voidaan sulattaa joko 2–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä:

- 2–8 °C:ssa: 10 tai 20 injektiopullon pakkauksen sulaminen kestää noin 13 tuntia ja yksittäisen injektiopullon sulaminen kestää noin 2 tuntia
- huoneenlämmössä (enintään 25 °C): 10 tai 20 injektiopullon pakkauksen sulaminen kestää noin 4 tuntia ja yksittäisen injektiopullon sulaminen kestää noin 1 tunnin.

Rokotetta voidaan säilyttää myös jääkaapissa tai kuljetuksen aikana 2–8 °C:ssa yhden enintään 11 kuukauden pituisen jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP). Kun valmiste siirretään 2-8 °C:n säilytyslämpötilaan, päivitetty viimeinen käyttöpäivämäärä pitää merkitä ulkopakkaukseen, ja rokote pitää käyttää tai hävittää päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä pitää yliviivata. Rokotetta voidaan kuljettaa myös 2–8 °C:n lämpötilassa, kunhan noudatetaan asianmukaisia säilytysolosuhteita (lämpötila, aika).

Sulatettu rokote ei saa jäätyä uudelleen.

Pidä injektiopullot alkuperäisessä kartonkikotelossa. Herkkä valolle.

Avaamattoman JCOVDEN-rokotteen säilyvyys 9–25 °C:n lämpötilassa on yhteensä 12 tuntia. Tämä ei ole suositeltava säilytys- tai kuljetuslämpötila, vaan se on 2–8 °C:ssa 11 kuukauden ajan säilytettäessä ohjeellinen tilapäisten poikkeavien lämpötilojen yhteydessä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2,5 ml suspensiota moniannosinjektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (klooributyyliä, fluoripolymeerilla päällystetty pinta), alumiininen puristesuljin ja sininen muovikorkki. Yksi injektiopullo sisältää viisi 0,5 ml:n annosta.

Pakkauskoot 10 tai 20 moniannosinjektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

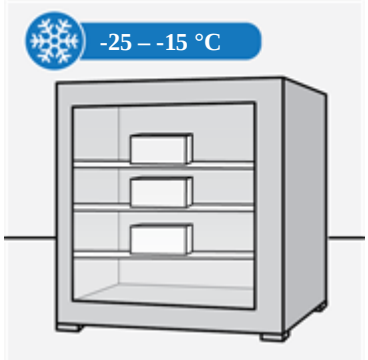
Käsittelyohjeet ja anto

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää käsitellä tätä rokotetta aseptista tekniikkaa noudattaen, jotta varmistetaan, että jokainen annos on steriili.

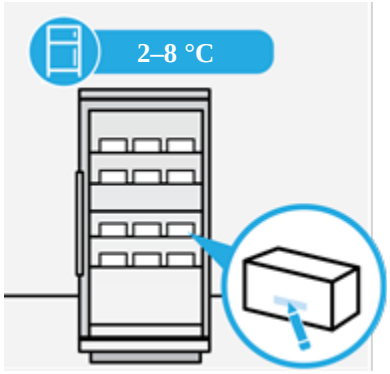
- Sulatettu rokote on käyttövalmis.
- Rokote voidaan toimittaa pakastettuna (-25 – -15 °C) tai sulatettuna (2–8 °C).
- Sulatettu rokote ei saa jäätyä uudelleen.
- Pidä injektiopullot alkuperäisessä kartonkikotelossa, sillä rokote on herkkä valolle ja jotta voidaan tarvittaessa kirjata viimeinen käyttöpäivämäärä eri säilytysolosuhteissa säilytettynä.

a. Säilytys rokotteen saapuessa

JOS ROKOTE SAAPUU PAKASTETTUNA (-25 – -15 °C):



TAI



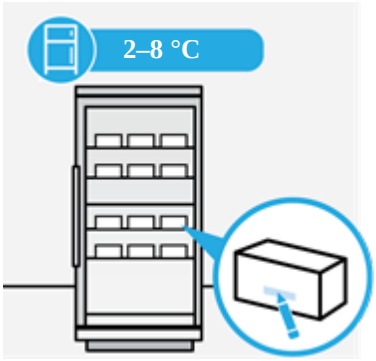
Säilytys pakastettuna

- Rokote voidaan säilyttää ja kuljettaa pakastettuna **-25 – -15 °C**:n lämpötilassa.
- Säilytystä koskeva viimeinen käyttöpäivämäärä on painettu injektiopulloon ja ulkopakkaukseen merkinnän EXP jälkeen (ks. kohta 6.4).

Säilytys jääkaapissa

- Rokotetta voidaan säilyttää ja kuljettaa myös **2–8 °C**:n lämpötilassa yhden **enintään 11 kuukauden** pituisen jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP).
- Siirrettäessä valmiste **jääkaappiin (2-8 °C)** päivitetty viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä ulkopakkaukseen. Rokote on käytettävä tai hävitettävä päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä. **Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä on yliviivattava** (ks. kohta 6.4).

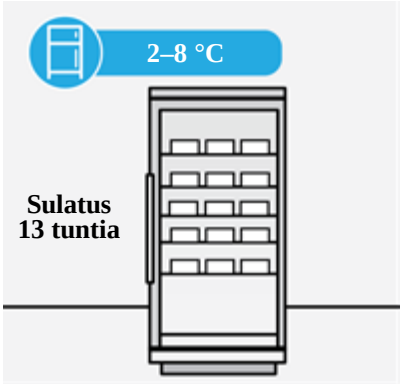
JOS ROKOTE SAAPUU SULATETTUNA (2–8 °C), se säilytetään jääkaapissa:



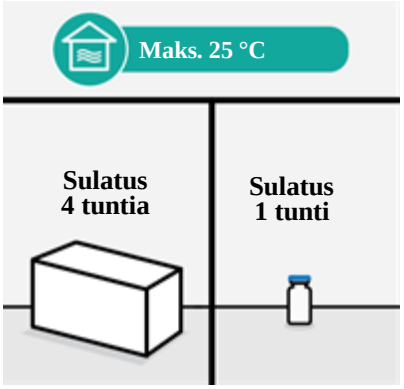
Sulatettuna 2–8 °C:n lämpötilassa saapuva valmiste **ei saa** jäätyä uudelleen.

Huom.: Jos rokote on kuljetettu kylmässä (2–8 °C), tarkista sen saapuessa, että paikallinen toimittaja on päivittänyt viimeisen käyttöpäivämäärän. Jos et löydä uutta viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP), ota yhteyttä valmisteen paikalliseen toimittajaan varmistaaksesi kylmäsäilytykseen liittyvän viimeisen käyttöpäivämäärän. Merkitse **uusi viimeinen käyttöpäivämäärä** ulkokoteloon ennen kuin rokote laitetaan jääkaappiin säilytykseen. **Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä on yliviivattava** (ks. kohta 6.4).

b. Jos säilytetty pakastettuna, sulata injektiopullo(t) ennen antoa joko jääkaapissa tai huoneenlämmössä



TAI



Sulatus jääkaapissa

- Pakastettujen (-25 – -15 °C) 10 tai 20 injektiopullon kartonkipakkausten sulaminen **2–8 °C:ssa** kestää noin 13 tuntia ja yksittäisten injektiopullojen sulaminen kestää noin 2 tuntia.
- Jos rokotetta ei käytetä heti, ks. ohjeet kohdasta Säilytys jääkaapissa.
- Injektiopullo on pidettävä alkuperäisessä kartonkikotelossa, sillä se on herkkä valolle ja jotta voidaan tarvittaessa kirjata viimeinen käyttöpäivämäärä eri säilytysolosuhteissa säilytettäessä.

Sulatuksen jälkeen ei saa jäätyä uudelleen.

Sulatus huoneenlämmössä

- Pakastettujen **(-25 – -15 °C**) 10 tai 20 injektiopullon kartonkipakkausten tai yksittäisten injektiopullojen pitää antaa sulaa huoneenlämmössä enintään **25 °C**:ssa.
- 10 tai 20 injektiopulloa sisältävän kartonkipakkauksen sulaminen kestää noin **4 tuntia**.
- Yksittäisen injektiopullon sulaminen kestää noin **1 tunnin**.
- Rokotteen säilyvyys **9–25 °C:ssa** on yhteensä **12 tuntia**. Tätä ei suositella säilytys- eikä kuljetusolosuhteeksi, mutta voi olla ohjeellinen tilapäisiä lämpötilapoikkeamia varten.
- Jos rokotetta ei käytetä heti, ks. ohjeet kohdasta Säilytys jääkaapissa.

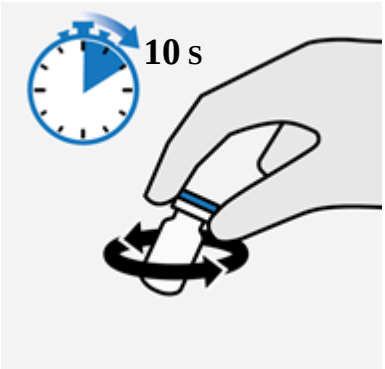
Sulatuksen jälkeen **ei saa** jäätyä uudelleen.

c. Tarkista injektiopullo ja rokote

- JCOVDEN on väritön tai hieman keltainen, kirkas tai hyvin opalisoiva suspensio (pH 6–6,4).
- Rokote pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Injektiopullo pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole halkeamia tai muita poikkeavuuksia, kuten merkkejä peukaloinnista.

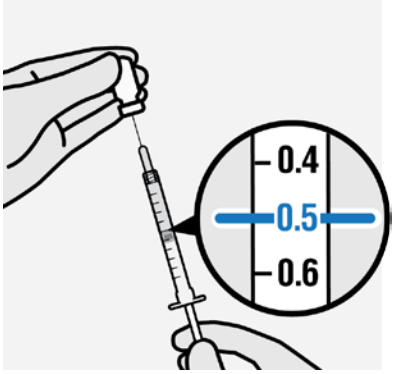
Jos havaitset jotakin näistä, älä anna rokotetta.

d. Valmistele ja anna rokote



Pyörittele injektiopulloa varovasti

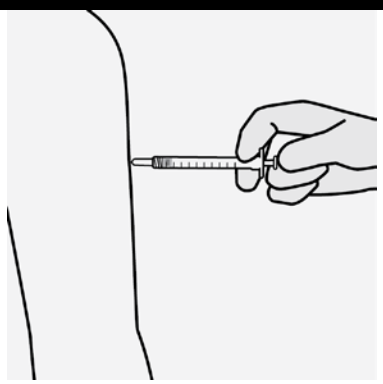
- Ennen rokoteannoksen antamista pyörittele injektiopulloa varovasti **pystyasennossa 10 sekunnin ajan**.
- **Ei saa** ravistaa.



Vedä 0,5 ml

- Käytä steriiliä neulaa ja steriiliä ruiskua, ja vedä moniannosinjektiopullosta **0,5 ml**:n kerta-annos (ks. kohta 4.2).

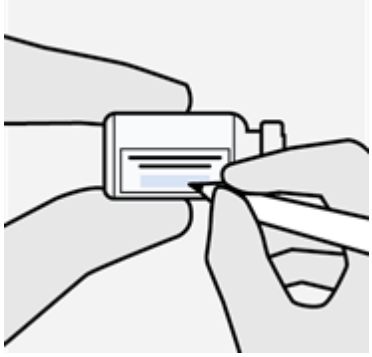
Moniannosinjektiopullosta voidaan vetää enintään 5 annosta. Kun 5 annosta on vedetty, hävitä injektiopulloon jäljelle jäävä rokote.



Injisoi 0,5 ml

- Anna **vain injektiona lihakseen**, olkavarren hartialihakseen (ks. kohta 4.2).

e. Säilytys ensimmäisen lävistyskerran jälkeen



Kirjaa päivämäärä ja kellonaika, jolloin injektiopullo pitää hävittää

- Merkitse jokaisen injektiopullon etikettiin ensimmäisen lävistämisen jälkeen päivämäärä ja

- Rokotetta voidaan säilyttää injektiopullon ensimmäisen lävistämisen jälkeen **2–8 °C:ssa enintään 6 tunnin ajan**.

TAI

- Rokotetta voidaan säilyttää injektiopullon ensimmäisen lävistämisen jälkeen **huoneenlämmössä (enintään 25 °C)** yhden **enintään 3 tunnin** jakson ajan (ks. kohta 6.3).

kellonaika, jolloin injektiopullo pitää hävittää.

⚠ Käytä mieluiten heti ensimmäisen lävistämisen jälkeen.

- Hävitä rokote, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

- Hävitä rokote, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

f. Hävittäminen

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä lääkejätettä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti. Mahdolliset roiskeet pitää desinfioida virusidisilla aineilla, jotka tehoavat adenoviruksiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. maaliskuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.