



Ovo uputstvo o lijeku je posljednji put revidirano u junu 2021. godine.

## Vakcina protiv COVIDA-19 (Vero Cell), inaktivirana

Ovaj proizvod je uslovno odobren za upotrebu. Uputstvo o lijeku pažljivo pročitati, a proizvod koristiti u skladu s uputama ljekara

### [ Naziv lijeka ]

Uobičajeni naziv: 新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero细胞)

Trgovački naziv: COVILO

Naziv na engleskom jeziku: SARS-CoV-2 vaccine (Vero Cell), inactivated (SARS-CoV-2 vakcina (Vero Cell), inaktivirana)

Naziv na kineskom (fonetski alfabet): Xinxing Guanzhuang Bingdu Mlcbuoyimiao (Vero Xibao)

### [ Sastav ]

SARS-CoV-2 vakcina (Vero Cell), inaktivirana, dobivena je korištenjem SARS-CoV-2, 19nCoV-CDC-Tan-HB02 soja koji je uzgojen na Vero ćelijama, prikupljeni virus je inaktiviran korištenjem  $\beta$ -proplolaktona, koncentriran i pročišćen, a potom apsorbiran na aluminijski adjuvans kako bi se dobila tečna vakcina. Vakcina ne sadrži antibiotike ni konzervanse.

Aktivna komponenta: Soj SARS-CoV-2. 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (inaktivirani).

Adjuvans: Aluminijev hidroksid.

Pomoćne komponente: Dinatrijum hidrogen fosfat, natrijum hlorid, natrijum dihidrogen fosfat, aluminijum hidroksid

### [ Izgled ]

Proizvod je poluprozirna zamućena suspenzija blage bijele boje koja može imati određene slojeve zbog zamućenosti, s tim da se zamućenost jednostavno otklanja protresanjem bočice.

### [ Terapeutske indikacije ]

Ovaj proizvod je za aktivnu imunizaciju kojom se sprječava oboljenje COVID-19 koji uzrokuje SARS-CoV-2 i namijenjen je osobama starijim od 18 godina.

Učinkovitost ove vakcine kod odraslih osoba u dobnoj grupi od 18 do 59 godina starosti prikazana je na osnovu privremenog izvještaja o međunarodnom kliničkom ispitivanju faze III u kojem je udio starijih odraslih osoba ( $\geq 60$  godina) bio nizak (2,01%).

### [ Farmakodinamička svojstva ]

Antitijela protiv SARS-CoV-2 mogu se proizvesti nakon vakcinacije kako bi spriječili nastanak oboljenja COVID-19 koji uzrokuje virus SARS-CoV-2.

Ovaj je proizvod je uslovno odobren na osnovu rezultata njegove zaštitne učinkovitosti koji su navedeni u privremenoj analizi međunarodnog kliničkog ispitivanja faze III.

Dosadašnje iskustvo s ovom vakcinom utvrđeno kliničkim istraživanjem faze III u trajanju do 90 dana nakon posljednje vakcinacije i drugi privremeni podaci prikupljeni od približno 30.000 zdravih odraslih osoba u dobi od 18 godina i više u Ujedinjenim Arapskim Emiratima.

### [ Farmaceutski oblik ]

1. Svaka prethodno napunjena šprica s fiksnom dozom vakcine bez automatske blokade, odnosno bočica sadrži 0,5 ml proizvoda za svaku aplikaciju; a svaka doza sadrži 3,9-10,4 jedinice inaktiviranog SARS-CoV-2 antigena i 0,3-0,6 mg/ml adjuvansa u vidu aluminijevog hidroksida.
2. Jedna bočica sadrži 1,0 ml proizvoda za dvije doze vakcine, s obzirom da se svaka doza mora dati u količini od 0,5 ml; a svaka doza sadrži 3,9-10,4 jedinice inaktiviranog SARS-CoV-2 antigena i 0,3-0,6 mg/ml adjuvansa u vidu aluminijevog hidroksida.

### [ Režim imunizacije i doziranje ]

Dvodozni režim davanja vakcine s vremenskim razmakom od 21~28 dana, svaka doza se daje u količini od 0,5 ml.

Preporučuje se da se vakcine daju intramuskularno, po mogućnosti u gornji dio ruke.

Nije utvrđeno da li je potrebna dovakcinacija (booster doza) ovim proizvodom.

### [ Neželjene reakcije ]

Sigurnost ovog proizvoda utvrđena je putem kineskih i međunarodnih kliničkih ispitivanja. Klinička ispitivanja faze II i faze III koja su obavljena u Kinu bila su randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja s ciljem da se izvrši preliminarna evaluacije sigurnosti i imunogenosti ovoga proizvoda kod odraslih osoba starijih od 18 godina. Međunarodna klinička ispitivanja faze III bila su multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja s ciljem da se izvrši preliminarna evaluacije sigurnosti i imunogenosti ovoga proizvoda. Istraživači aktivno prate podatke o sigurnosti od 0-21/28 dana nakon vakcinacije kako bi pratili pojavu eventualnih neželjenih reakcija, s posebnim naglaskom na ozbiljne neželjene reakcije na proizvod u periodu od 12 mjeseci nakon potpune vakcinacije.

Incidenca neželjenih reakcija (preporuke CIOMS-a) mogu se pojaviti u vidu: vrlo česte ( $\geq 10\%$ ), česte (1-10% uključujući 1%), manje česte (0,1-1%, uključujući 0,1%), rijetke (0,01-0,1%, uključujući 0,01%), vrlo rijetke ( $< 0,01\%$ ). Sažetak podataka o sigurnosti ovoga proizvoda utvrđenih Fazom I/II i Fazom III kliničkih ispitivanja:

#### 1. Neželjene reakcije na mjestu uboda špricom

Vrlo uobičajene: bol

Neuobičajene: crvenilo, oteknuće, induracija, osip, svrbež.

Rijetko: eritem

## 2. Sistemske neželjene reakcije

Vrlo uobičajene: glavobolja;

Uobičajene: groznica, umor, bol u mišićima, bolovi u zglobovima, kašalj, otežano disanje, mučnina, proljev, pruritus;

Neuobičajene: vrtoglavica, anoreksija, povraćanje, orofaringealni bol, otežano gutanje, curenje nosa, zatvor, preosjetljivost;

Rijetke: akutna alergijska reakcija, letargija, pospanost, nesanica, kihanje, nazofaringitis, začepljenost nosa, suhoća grlo, gripa, hipoestezija, bol u ekstremitetima, lupanje srca, bol u trbuhu, osip, promjene na sluznica, akne, oftalmodinija, osjećaj nelagode u ušima, limfadenopatija;

Vrlo rijetke: zimica, poremećaj osjećaja za ukus, gubitak ukusa, parestezija, tremor, poremećaj pažnje, epistaksa, astma, iritacija grla, upala krajnika, osjećaj fizičke nelagode, bol u vratu, bol u vilicama, kvržice na vratu, čirevi u ustima, zubobolja, poremećaj jednjaka, gastritis, promijenjena boja stolice, zamućen vid, iritacija očiju, bol u ušima, napetost, povišen krvni pritisak, snižen krvni pritisak, urinarna inkontencija, kašnjenje menstrualnog ciklusa.

## 3. Ozbiljnost neželjenih reakcija

Ozbiljnost neželjenih reakcija na ovaj proizvod utvrđenih putem kliničkih ispitivanja uglavnom se manifestira u vidu Stepena 1 (blage), dok je incidenca Stepena 3 i više iznosi 0,54%; kod ovog proizvoda nisu zabilježene neželjene reakcije Stepena 4. Neželjene reakcije Stepena 3 koje su se pojavile na mjestu uboda špricom uključuju: bol, osip, pruritus. Sistemske neželjene reakcije Stepena 3 uključuju: groznicu, umor, glavobolju, bol u mišićima, bol u zglobovima, kašalj, otežano disanje, mučnina, povraćanje, proljev, zatvor, otežano gutanje.

## 4. Ozbiljne neželjene reakcije

Zaključno s 31.12.2020. godine, od svih osoba obuhvaćenim analizom neželjenih reakcija tokom međunarodnih kliničkih studija Faze III, potvrđeno je da je jedan ispitanik imao ozbiljnu mučninu, povraćanje i druge simptome povezane s vakcinom ovog proizvoda. Ovaj ispitanik je hospitaliziran i kasnije izliječen. Kod jednog drugog ispitanika koji je osjećao slabost u gornjem dijelu desne ruke i nije mogao jasno govoriti, po prijemu u bolnicu dijagnosticiran mu je upalni sindrom demijelinizacije, multipla skleroza (MS), klinički izolirani sindrom (CIS) i akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM). Nije moglo biti utvrđeno da je ovaj slučaj bio povezan s vakcinacijom.

### [ Kontraindikacije ]

1. Osobe koje su alergične na bilo koju komponentu (uključujući pomoćne komponente) ovoga proizvoda.
2. Osobe koji su ranije imale alergijske reakcije na vakcine (akutna alergijska reakcija, angioneurotski edem, dispneja i slično)
3. Osobe s nekontroliranom epilepsijom ili drugim progresivnim bolestima nervnog sistema, kao i oni s historijom Guillain-Barreovog sindroma.

### [ Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi ]

1. Ovaj proizvod dolazi u obliku 0,5 ml i 1,0 ml, s tim da je oblik od 1,0 ml za dvije doze vakcine, te je zabranjeno vakcinisanje jedne osobe cijelom količinom od 1,0 ml; Prije upotrebe obratite posebnu pažnju na različite oblike ovoga proizvoda.
2. Za oblik proizvoda od 1,0 ml, vakcine treba pohraniti na sobnoj temperaturi ili na temperaturi od 2-8 °C nakon davanja vakcine. Na sobnoj temperaturi vakcine ne smiju biti pohranjene duže od jednog sata, a na temperaturi od 2-8 °C ne duže od 6 sati. Prije narednog davanja vakcine potrebno je dezinficirati površinu gumenog čepa. Tokom upotrebe potrebno je strogo izbjegavati unakrsnu kontaminaciju. Davanje pogrešne doze vakcine uzrokovano višestrukim ekstrakcijama iz bočice trebalo bi svesti na minimum. Ako je količina vakcine koja je ostala u bočici manja od 0,5 ml, bočicu treba baciti, a sadržaj se ne smije miješati s sadržajem preostalih iz drugih bočica.
3. Istraživanja o postojanosti zaštite, odnosno dugotrajnosti imuniteta ove vakcine i dalje se vrše, ali još nisu dostupni podaci u tom pogledu. Preporuke se zasnivaju na privremenim podacima.
4. Za sada nisu prikupljeni dokazi o zaštitnoj učinkovitosti ovog proizvoda na osobe starijim od 60 godina.
5. Prije upotrebe pažljivo provjerite spremnik vakcine, naljepnicu, izgled i datum isteka. Ako postoje pukotine, mrlje, ogrebotine, ako je naljepnica na spremniku zamagljena, ako je rok vakcine istekao, ili ako se uoči bilo kakav neuobičajen izgled, vakcina se ne smije koristiti.
6. Davanje ove vakcine intravaskularnim putem je strogo zabranjeno. Nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti vakcine ako se daje putem potkožnih i intradermalnih injekcija.
7. Lijekovi i oprema poput epinefrina trebaju biti dostupni za hitno zbrinjavanje u slučaju eventualne teške alergijske reakcije. Osobu koja je primila vakcinu treba posmatrati najmanje 15 minuta nakon vakcinacije.
8. Vakcinu treba s posebnim oprezom davati pacijentima koji boluju od akutnim bolesti, akutnim početkom hroničnih bolesti i povišenom tjelesnom temperaturom. U konsultacijama s ljekarom, po potrebi odgodite vakcinaciju.
9. Vakcinaciju vršiti s oprezom kod dijabetičara i osoba koje su ranije imale konvulzije, epilepsiju, encefalopatiju ili mentalne bolesti, ili su one zabilježene u porodici.
10. Vakcinaciju vršiti s oprezom kod pacijenata koji imaju smanjenje broja trombocita ili poremećaje zgrušavanja krvi zbog rizika od krvarenja koje se može pojaviti tokom intramuskularnog davanja vakcine.
11. Vakcinaciju vršiti s oprezom kod bolesnika s oslabljenom imunološkom funkcijom (kao što su zloćudni tumori, nefrotski sindrom, oboljeli od AIDS-a i slično) jer za ta stanja još nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti ovoga proizvoda.
12. Osobe koje su primile imunoglobulin trebaju se vakcinisati ovim proizvodom u razmaku od najmanje jedan mjesec, kako vakcinacija ne bi negativno uticala na imunološku učinkovitost.
13. Klinička ispitivanja upotrebe ove vakcine u kombinaciji s drugim vakcinama još nisu provedena.
14. Zabranjeno je ponovno davanje ove vakcine ako se nakon vakcinacije pojavila bilo kakva neželjena reakcija nervnog sistema.
15. Nema dokaza o zaštitnoj učinkovitosti ovog proizvoda za osobe zaražene SARS-om CoV-2.
16. Kao i kod svih vakcina, ovaj proizvod možda nema 100% preventivnu učinkovitost za pacijente koji se vakcinišu.

### [ **Vakcinacija posebnih populacija** ]

- **Trudnoća**

Ograničeno iskustvo postoji s primjenom cjepiva protiv COVID-19 (Vero Cell), inaktiviranog u trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj. Primjena cjepiva protiv virusa COVID-19 (Vero Cell), inaktiviranog u trudnoći, treba uzeti u obzir samo ako potencijalne koristi nadmašuju sve moguće rizike za majku i fetus.

- **Dojenje**

Nije poznato izlučuje da li se vakcina protiv COVIDA-19 (Vero Cell), inaktivirana izlučuje u majčino mlijeko.

- **Plodnost**

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne učinke na reproduktivnu toksičnost.

### [ **Interakcija s drugim lijekovima** ]

1. Istovremena klinička ispitivanja korištenja ove vakcine u kombinaciji s drugim vakcinama još nisu provedena, stoga nema podataka o interakciji ove vakcine s drugim vakcinama.
2. Kombinirana upotreba s drugim lijekovima: Kombinirana upotreba s imunosupresivnim lijekovima, kao što su imunosupresivi, lijekovi za kemoterapiju, anti-metabolički lijekovi, alkilirajući agensi, citotoksični lijekovi, kortikosteroidi i slično, može smanjiti imunološki odgovor tijela na ovaj proizvod.
3. Ako pacijent prima ili je nedavno primao neku drugu vakcinu ili lijekove, obavijestite ljekara kako biste izbjegli interakciju s drugim lijekovima.

### [ **Klinička ispitivanja** ]

Klinička ispitivanja faze III bila su randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, a obavljena su u Ujedinjenim Arapskim Emiratima (Abu Dhabi, Sharjah), Kraljevini Bahrein, kao i mnogim drugim državama/regijama. Najmanje 45.000 zdravih ispitanika u dobi od 18 godina i više randomizirano je kako bi primili vakcinu kandidata 1 (ovaj proizvod). Vakcina kandidat 2, odnosno placebo s režimom primjene od dvije doze (0,21 (+7) dana) za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i imunogenosti vakcine. Početna hipoteza studije bila je da je donja granica intervala pouzdanosti od 95% (95 CI) učinkovitosti cjepiva izračunata 14 dana nakon druge imunizacije ovim proizvodom bila veća od 30% kod zdravih osoba u dobi od 18 godina i više. Privremeni rezultati analize međunarodnog kliničkog ispitivanja faze III su kako slijedi:

Primarni krajnji cilj kliničkog ispitivanja faze III je incidenca slučajeva COVIDA-19 izračunata 14 dana nakon dvije doze, a metoda izračuna učinkovitosti vakcine zasnovana na osoba-godina incidence predstavlja glavnu metodu analize učinkovitosti vakcine. Tokom privremene analize, svi slučajevi s djelotvornih ishodom, odnosno 114 slučajeva infekcije tokom posmatranog perioda potvrđeni su od strane Komisije za analizu ishoda (eng. Endpoint Assessment Committee). Privremeni podaci analize pokazuju da je efikasnost vakcine protiv COVIDA-19 u okviru dvodoznog režima vakcinacije s razmakom od 21 (+7) dana bila 78,89% (95% CI; 65,79%~86,97%) 14 dana nakon potpune vakcinacije, što je potvrdilo hipotezu o efikasnosti vakcine u drugoj privremenoj analizi. Srednje trajanje praćenja pacijenata u trenutku zaključavanja podataka bilo je 112 dana.

[ **Skladištenje** ] Skladištiti i transportirati u hladnjaku (20 C -80 C), zasititi od svjetlosti. Ne zamrzavati.

[ **Rok trajanja** ] 24 mjeseca

### [ **Konfiguracija pakiranja** ]

- Prethodno napunjena šprica s fiksnom dozom vakcine bez automatske blokade (s iglom) - 1 šprica/kutija;
- Bočica od borosilikatnog stakla s filmom obloženim čepom od halogenirane butil gume;
- 1 doza/bočica, 1 bočica/kutija, 3 bočice/kutija; 2 doze/bočica, 1 bočica/kutija, 3 bočice/kutija.

[ **Izvršeni standard** ] YBS00352021

[ **Broj ovlaštenja** ] GYZZ S20200029: GYZZ S20200030

### [ **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet** ]

Naziv: Beijing institute of Biological Products Co., Ltd.

Adresa: Room 205, Second floor. Building 4, No.9 Bo'xing 2nd Road, Economic-Technological Development Area, Beijing, P.R. China.

### [ **Proizvođač** ]

Naziv: Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.

Adresa: No. 6&9 Bo'xing 2nd Road, Economic-Technological Development Area. Beijing, P.R. China

Poštanski broj: 100176

Telefon: 0086 1087220568

Fax: 0086 10 87220568