

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vaxzevria suspensie injectabilă
Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acestea sunt flacoane multidoză care conțin 8 doze sau 10 doze, a câte 0,5 ml (vezi pct. 6.5).

O doză (0,5 ml) conține:

Adenovirus preluat de la cimpanzeu care codifică glicoproteina S (spike) a SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, nu mai puțin de $2,5 \times 10^8$ unități infecțioase (U Inf.)

*Produs în celule renale de embrion uman modificate genetic (HEK), linia celulară 293 și prin tehnologia ADN recombinant.

Acest vaccin conține organisme modificate genetic (OMG).

Excipient cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă (injecție).

Suspensia este incoloră până la brun deschis, limpede până la ușor opalescentă, cu un pH de 6,6.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vaxzevria este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta de 18 ani și peste pentru prevenirea COVID-19 cauzată de SARS-CoV-2.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să țină cont de recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 18 ani și peste

Schema de vaccinare cu Vaxzevria constă în administrarea a două doze separate, fiecare a câte 0,5 ml. A doua doză trebuie administrată după un interval de timp cuprins între 4 și 12 săptămâni (28 până la 84 de zile) de la prima doză (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date privind posibilitatea de interschimbare a Vaxzevria cu alte vaccinuri COVID-19 pentru completarea schemei de vaccinare. Persoanelor cărora li s-a administrat prima doză de

Vaxzevria trebuie să li se administreze a doua doză de Vaxzevria pentru completarea schemei de vaccinare.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei. Vezi și pct. 5.1.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Vaxzevria se administrează doar intramuscular, preferabil în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

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

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

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

4.3 Contraindicații

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

Persoanele care au prezentat sindrom de tromboză cu trombocitopenie (STT) după vaccinarea cu Vaxzevria (vezi pct. 4.2).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Hipersensibilitate și anafilaxie

Au fost raportate reacții de tip anafilactic. Trebuie să fie întotdeauna disponibile tratament medical și supraveghere medicală adecvate în caz de reacție de tip anafilactic după administrarea vaccinului. Se recomandă menținerea atentă sub observație timp de 15 minute după vaccinare. A doua doză a vaccinului nu trebuie administrată persoanelor care au prezentat anafilaxie la prima doză de Vaxzevria.

Reacții asociate cu anxietatea

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

Afecțiuni concomitente

Vaccinarea trebuie amânată în cazul persoanelor care prezintă o afecțiune febrilă severă acută sau infecție acută. Totuși, prezența unei infecții minore și/sau creșterea ușoară a temperaturii, nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Tulburări de coagulare

Tromboză cu sindrom de trombocitopenie

Sindromul de tromboză cu trombocitopenie (STT), în unele cazuri însoțit de sângerare, a fost observat foarte rar, după vaccinarea cu Vaxzevria. Acesta include cazuri severe care se prezintă cu tromboză venoasă, inclusiv în locuri neobișnuite, cum ar fi tromboză la nivelul sinusului venos cerebral, tromboză la nivelul venei splenice, precum și tromboză arterială, concomitent cu trombocitopenie. Unele cazuri au avut un rezultat letal. Majoritatea acestor cazuri au apărut în primele trei săptămâni de la vaccinare.

Trombocitopenie

După administrarea Vaxzevria s-au raportat cazuri de trombocitopenie, inclusiv trombocitopenie imună (TPI), în general în primele patru săptămâni după vaccinare. Foarte rar, aceste cazuri au prezentat o valoare foarte scăzută a numărului de trombocite (<20 000 per μ l) și/sau au fost asociate cu sângerări. Unele cazuri au apărut la persoane cu antecedente de trombocitopenie imună. S-au raportat cazuri cu evoluție letală. Dacă o persoană are antecedente de tulburări trombocitopenice, de exemplu trombocitopenie imună, înainte de administrarea vaccinului trebuie luat în considerare riscul de apariție a unor valori scăzute ale numărului trombocitelor și se recomandă monitorizarea trombocitelor după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele tromboembolismului și/sau trombocitopeniei. Persoanele vaccinate trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă simptome precum dificultăți la respirație, dureri toracice, tumefiere la nivelul picioarelor, dureri la nivelul picioarelor, dureri abdominale persistente după vaccinare. În plus, orice persoană cu simptome neurologice, inclusiv cefalee severă sau persistentă, vedere încețoșată, confuzie sau convulsii după vaccinare, sau care prezintă sângerări spontane, echimoze (peteșii) în afara locului de administrare a vaccinului după câteva zile, trebuie să solicite imediat asistență medicală.

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

STT necesită o abordare terapeutică specializată. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să consulte ghidurile terapeutice în vigoare și/sau să consulte medicii specialiști (de exemplu, hematologi, specialiști în tulburări de coagulare) pentru diagnosticarea și tratamentul acestei afecțiuni.

Risc de sângerare după administrare intramusculară

În mod similar altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență la persoanele care urmează terapie anticoagulantă sau celor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (cum este hemofilia), deoarece la aceste persoane pot apărea sângerări sau echimoze după administrarea intramusculară.

Sindromul de scurgere capilară

În primele zile după vaccinarea cu Vaxzevria s-au raportat cazuri foarte rare de sindrom de scurgere capilară. În unele cazuri au fost aparente antecedentele de sindrom de scurgere capilară. S-a raportat și evoluția letală. Sindromul de scurgere capilară este o tulburare rară, caracterizată prin episoade acute de edem care afectează în principal membrele, prin hipotensiune, hemoconcentrație și hipoalbuminemie. Pacienții cu episod acut de sindrom de scurgere capilară în urma vaccinării necesită

recunoașterea rapidă și tratament prompt. Terapia de susținere intensivă este, de obicei, necesară. Persoanele cu antecedente cunoscute de sindrom de scurgere capilară nu trebuie vaccinate cu acest vaccin. Vezi și pct. 4.3.

Reacții neurologice

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

Persoane imunocompromise

Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, incluzând pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor. Eficacitatea Vaxzevria poate fi mai mică la persoanele imunocompromise.

Durata protecției

Durata protecției oferite de vaccin nu este cunoscută, fiind în curs de determinare în cadrul studiilor clinice aflate în desfășurare.

Limitări ale eficacității vaccinului

Protecția începe la aproximativ 3 săptămâni după prima doză de Vaxzevria. Este posibil ca persoanele să nu fie complet protejate până la 15 zile după administrarea celei de a doua doze de vaccin. Ca și în cazul celorlalte vaccinuri, este posibil ca vaccinarea cu Vaxzevria să nu protejeze toate persoanele vaccinate (vezi pct. 5.1).

Excipienți

Sodiu

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

Etanol

Acest medicament conține 2 mg de alcool (etanol) per doză de 0,5 ml. Această cantitate mică de alcool din medicament nu va avea niciun efect observabil.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a Vaxzevria cu alte vaccinuri nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Experiența cu utilizarea Vaxzevria la gravide este limitată.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Administrarea Vaxzevria în timpul sarcinii trebuie avută în vedere dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Vaxzevria este excretat în lapte.

În studiile la animale s-a observat transferul lactațional al anticorpilor anti-SARS-COV-2 S de la femelele de șoarece la pui (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte de toxicitate asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Vaxzevria nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este posibil ca unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 să afecteze temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța generală a Vaxzevria se bazează pe o analiză a datelor cumulate din patru studii clinice de fază I/II, II/III și III desfășurate în Marea Britanie, Brazilia și Africa de Sud, precum și a datelor din studiul suplimentar de fază III desfășurat în Statele Unite ale Americii, Peru și Chile. La momentul analizei, fuseseră randomizați în total 56124 de participanți cu vârsta ≥ 18 ani. Dintre aceștia, la 33869 s-a administrat cel puțin o doză de Vaxzevria iar la 31217 s-au administrat două doze.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt sensibilitate la nivelul locului de injectare (68%); durere la nivelul locului de injectare (58%), cefalee (53%), fatigabilitate (53%), mialgii (44%), stare generală de rău (44%), pirexie (inclusiv stare febrilă [33%] și febră $\geq 38^\circ\text{C}$ [8%]), frisoane (32%), artralгии (27%) și greață (22%). Cele mai multe dintre aceste reacții adverse au avut intensitate ușoară sau moderată și, în general, s-au remis în câteva zile după vaccinare.

Cazuri foarte rare de sindrom de tromboză cu trombocitopenie au fost raportate după punerea pe piață, în decursul primelor trei săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.4).

După vaccinarea cu Vaxzevria, subiecții pot prezenta reacții adverse multiple care apar simultan (de exemplu, mialgii/artralгии, cefalee, frisoane, febră și stare generală de rău).

Comparativ cu prima doză, reacțiile adverse raportate după a doua doză au fost mai ușoare și mai puțin frecvente.

Evenimentele de reactogenitate au fost în general mai ușoare și raportate mai puțin frecvent la populația reprezentată de adulții mai în vârstă (cu vârsta ≥ 65 ani).

Profilul de siguranță a fost similar la persoanele care au participat în studiile clinice, cu sau fără dovadă a infecției cu SARS-CoV-2 la momentul inițial.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe o analiză a datelor din cinci studii clinice care au inclus participanți cu vârsta ≥ 18 ani (date cumulate din patru studii clinice desfășurate în Marea Britanie, Brazilia și Africa de Sud și date dintr-un studiu clinic desfășurat în Statele Unite ale Americii, Peru și Chile), precum și date din experiența după autorizare.

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile); în cadrul fiecărei clase, termenii preferați sunt ordonați în ordinea descrescătoare a frecvenței și gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacțiile adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie ^a
	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie
	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie imună ^b
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee ^c
	Mai puțin frecvente	Amețeli Somnolență Letargie
	Rare	Paralizie facială ^d
	Foarte rare	Sindrom Guillain-Barré
Tulburări vasculare	Foarte rare	Sindrom de tromboză cu trombocitopenie ^e
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de scurgere capilară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături Diaree
	Mai puțin frecvente	Dureri abdominale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Hiperhidroză Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgii Artralгии
	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
	Mai puțin frecvente	Spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Sensibilitate, durere, căldură, prurit, echimoze la nivelul locului de injectare ^f Fatigabilitate Stare generală de rău Stare febrilă Frisoane
	Frecvente	Tumefiere, eritem la nivelul locului de injectare Febră ^g Simptome asemănătoare gripei Astenie

^a În studiile clinice, a fost raportată frecvent trombocitopenie ușoară tranzitorie (vezi pct. 4.4).

^b Cazurile au fost raportate ulterior punerii pe piață (vezi și pct. 4.4).

^c Cefaleea include migrena (mai puțin frecvente).

^d Pe baza datelor din studiul clinic desfășurat în Statele Unite ale Americii, Peru și Chile. În perioada de urmărire de siguranță până în 5 martie 2021, paralizia facială a fost raportată la 5 participanți din grupul cu administrare de Vaxzevria. Debutul a fost la 8 și 15 zile după administrarea primei doze și la 4, 17 și 25 de zile după administrarea celei de a doua doze. Toate evenimentele au fost raportate ca non-grave. În grupul cu administrare de placebo nu a fost raportat niciun caz de paralizie facială.

^e După punerea pe piață au fost raportate cazuri foarte rare și severe de sindrom de tromboză cu trombocitopenie. Acestea au inclus tromboză venoasă, cum ar fi tromboză la nivelul sinusului venos cerebral, tromboză la nivelul venei splenice, precum și tromboză arterială (vezi pct. 4.4).

^f Echimozele la nivelul locului de injectare includ hematom la nivelul locului de injectare (mai puțin frecvente).

^g Febră, temperatură măsurată $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#) și să includă seria/lotul, dacă sunt disponibile.

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu Vaxzevria. În caz de supradozaj, persoana trebuie monitorizată și trebuie administrat tratament simptomatic, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, alte vaccinuri virale, codul ATC: J07BX03

Mecanism de acțiune

Vaxzevria este un vaccin monovalent, compus dintr-un singur vector adenoviral recombinant, cu deficit de replicare, preluat de la cimpanzeu (ChAdOx1), care codifică glicoproteina S a SARS-CoV-2. Componenta imunogenă S a SARS CoV 2 din vaccin este exprimată în conformația trimerică pre-fuziune; secvența de codificare nu a fost modificată pentru a stabiliza proteina S exprimată în conformația de pre-fuziune. După administrare, glicoproteina S a SARS-CoV-2 este exprimată local, stimulând răspunsul prin anticorpi neutralizanți și răspunsul prin imunitate celulară, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19.

Eficacitate clinică

Analiza datelor din Studiul D8110C00001

Eficacitatea clinică a Vaxzevria a fost evaluată pe baza analizei din Studiul D8110C00001: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, desfășurat în Statele Unite ale Americii, Peru și Chile. Studiul a exclus participanții cu afecțiuni cardiovasculare, gastrointestinale, hepatice, renale, endocrine/metabolice și neurologice severe și/sau necontrolate; precum și pe cei cu imunosupresie severă, gravide și persoane cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2. Pentru toți participanții este planificată urmărirea până la 12 luni, pentru evaluarea eficacității împotriva COVID-19.

Participanților cu vârsta ≥ 18 ani li s-au administrat două doze (5×10^{10} particule virale per doză, corespunzător la nu mai puțin de $2,5 \times 10^8$ unități infecțioase) de Vaxzevria (N=17662) sau soluție salină cu rol de placebo (N=8550), administrate ca injecții i.m. în Ziua 1 și Ziua 29 (-3 până la +7 zile). Intervalul median între doze a fost 29 de zile și la majoritatea participanților (95,7% din grupul

cu administrare de Vaxzevria și 95,3% din grupul cu administrare de placebo) cea de a doua doză s-a administrat la ≥ 26 și ≤ 36 de zile după doza 1.

Caracteristicile demografice inițiale au fost bine echilibrate în grupurile de tratament cu Vaxzevria și cu administrare de placebo. Dintre participanții cărora li s-a administrat Vaxzevria, 79,1% au avut vârsta între 18 și 64 de ani (iar 20,9% cu vârsta de 65 de ani și peste) și 43,8% au fost femei. Dintre persoanele randomizate, 79,3% au fost caucazieni, 7,9% afro-americieni, 4,2% asiatici și 4,2% amerindieni sau nativi din zona Alaska. În total, 10376 (58,8%) de participanți au avut cel puțin o comorbiditate pre-existentă, de exemplu: boală renală cronică, bronhopneumopatie obstructivă cronică, imunitate mai redusă din cauza transplantului de organ, istoric de obezitate (IMC >30), afecțiuni cardiace grave, anemie falciformă, diabet zaharat de tip 1 sau 2, astm bronșic, demență, afecțiuni cerebrovasculare, fibroză chistică, hipertensiune arterială, afecțiuni hepatice, fibroză pulmonară, talasemie sau istoric de fumător. La momentul analizei, perioada mediană de urmărire după administrarea dozei 2 a fost 61 de zile.

Decizia finală a cazurilor de COVID-19 a fost realizată de un comitet de adjudecare ca cazurilor. Datele de eficacitate globală a vaccinului și datele de eficacitate pe grupele principale de vârstă sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Eficacitatea Vaxzevria împotriva COVID-19 simptomatice în Studiul D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Eficacitatea vaccinului % (Î 95%) ^b
	N	Numărul cazurilor de COVID-19 ^a , n (%)	Rata incidenței COVID-19 la 1000 de persoane-ani	N	Numărul cazurilor de COVID-19 ^a , n (%)	Rata incidenței COVID-19 la 1000 de persoane-ani	
Total (vârsta ≥ 18 ani)	17662	73 (0,4)	35,69	8550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3, 80,5)
Vârsta 18 – 64 ani	13966	68 (0,5)	40,47	6738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4, 79,9)
Vârsta ≥ 65 ani	3696	5 (0,1)	13,69	1812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2, 94,1)

N = Număr de persoane incluse în fiecare grup; n = Număr de persoane cu un eveniment confirmat; Î = interval de încredere.

^a COVID-19 simptomatică a necesitat test RT-PCR (revers-transcriptază – reacția de polimerizare în lanț) pozitiv și cel puțin 1 semn sau simptom respirator sau cel puțin 2 alte semne sau simptome sistemice, așa cum au fost definite prin protocol.

^b Intervalele de încredere nu au fost ajustate pentru multiplicitate.

Cazurile severe sau critice de boală COVID-19 simptomatică au fost evaluate în cadrul principalului criteriu secundar. Dintre toți participanții incluși conform protocolului stabilit, nu a fost raportat niciun caz de COVID-19 simptomatică severă sau critică în grupul cu administrare de vaccin, comparativ cu 8 cazuri raportate în grupul cu administrare de placebo. Au fost 9 cazuri de spitalizare, cele 8 cazuri considerate cu boală COVID-19 simptomatică severă sau critică și încă un caz în grupul cu administrare de vaccin. În majoritatea cazurilor de COVID-19 simptomatică severă sau critică a fost valabil doar criteriul de severitate pe baza saturației oxigenului (SpO₂) ($\leq 93\%$ măsurare în condițiile asigurate de aerul din încăpere).

La persoanele cu sau fără dovada infecției anterioare cu SARS-CoV-2, eficacitatea vaccinului Vaxzevria (≥ 15 zile după administrarea dozei 2) a fost de 73,7% (Î 95%: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) de

cazuri de COVID-19 în grupul cu administrare de Vaxzevria, comparativ cu 135 (1,5%) de cazuri de COVID-19 în grupul cu administrare de placebo (N=9031).

La participanții cu una sau mai multe comorbidități la care s-a administrat Vaxzevria (≥ 15 zile după administrarea dozei 2), eficacitatea a fost de 75,2% (ÎI 95%: 64,2; 82,9) iar pentru participanții fără comorbidități eficacitatea vaccinului a fost de 71,8% (ÎI 95%: 55,5, 82,1).

Analiza datelor cumulate din COV002 și COV003

Eficacitatea clinică a Vaxzevria a fost evaluată pe baza unei analize a datelor cumulate din două studii clinice randomizate, controlate, cu protocol în regim orb, aflate în desfășurare: un studiu de fază II/III, COV002, la adulți cu vârsta ≥ 18 ani (inclusiv vârstnici), în Marea Britanie și un studiu de fază III, COV003, la adulți cu vârsta ≥ 18 ani (inclusiv vârstnici), în Brazilia. Studiile nu au inclus participanți cu afecțiuni severe și/sau necontrolate cardiovasculare, gastrointestinale, hepatice, renale, endocrine/metabolice și neurologice și nici persoane cu imunosupresie severă, gravide și participanți cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2. Vaccinurile anti-gripale au putut fi administrate cu 7 zile înainte sau după oricare dintre dozele de Vaxzevria. Este planificată monitorizarea tuturor participanților pe o perioadă de până la 12 luni, pentru evaluarea siguranței și eficacității împotriva COVID-19.

În analiza cumulată pentru eficacitate, participanților cu vârsta ≥ 18 ani li s-au administrat două doze (5×10^{10} particule virale per doză, ceea ce corespunde cu nu mai puțin de $2,5 \times 10^8$ unități infecțioase) de Vaxzevria (N=6106) sau un produs de control (vaccin meningococic sau ser fiziologic) (N=6090), administrate prin injecție intramusculară.

Din cauza limitărilor logistice, intervalul de timp dintre doza 1 și doza 2 a fost cuprins între 3 și 23 de săptămâni (21 până la 159 de zile), iar la 86,1% dintre participanți s-au administrat cele două doze la un interval de timp cuprins între 4 și 12 săptămâni (28 până la 84 de zile).

Caracteristicile demografice inițiale au fost bine echilibrate între grupul cu administrare de Vaxzevria și grupul de control. În analiza cumulată, dintre participanții cărora li s-a administrat Vaxzevria, intervalul de timp dintre administrarea dozelor fiind cuprins între 4 și 12 săptămâni, 87,0% au avut vârsta între 18 și 64 de ani (cu 13,0% cu vârsta de 65 de ani și peste și 2,8% cu vârsta de 75 de ani și peste); 55,1% dintre participanți au fost femei; 76,2% au fost caucazieni, 6,4% afro-americani și 3,4% asiatici. În total, 2068 (39,3%) de participanți aveau cel puțin o comorbiditate pre-existentă (IMC ≥ 30 kg/m², afecțiune cardiovasculară, respiratorie sau diabet). La momentul analizei datelor, perioada mediană de monitorizare după doza 2 a fost de 78 de zile.

Decizia finală privind cazurile de COVID-19 a fost luată de un comitet de evaluare, care a stabilit și severitatea bolii în funcție de scala OMS a evoluției clinice. În total, 218 de participanți au avut COVID-19, cu confirmare virologică a SARS-CoV-2, cu debut la ≥ 15 zile după a doua doză și cel puțin un simptom COVID-19 (febră demonstrată obiectiv (definită ca temperatură $\geq 37,8^\circ\text{C}$), tuse, dificultăți la respirație, anosmie sau ageuzie), fără dovada unei infecții anterioare cu SARS-CoV-2. Vaxzevria a redus semnificativ incidența COVID-19, comparativ cu grupul de control (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3
COV003^a****Eficacitatea Vaxzevria împotriva COVID-19 din studiile COV002 și**

Populație	Vaxzevria		Control		Eficacitatea vaccinului % (ÎÎ 95%) ^b
	N	Numărul cazurilor de COVID-19, n (%)	N	Numărul cazurilor de COVID-19, n (%)	
Schema terapeutică aprobată					
4 – 12 săptămâni (28 până la 84 de zile)	5258	64 (1,2)	5210	154 (3,0)	59,5 (45,8, 69,7)

N = Număr de persoane incluse în fiecare grup; n = Număr de persoane cu un eveniment confirmat; ÎÎ = interval de încredere

^a Criteriul final de evaluare a eficacității s-a bazat pe cazurile COVID-19 confirmate la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste, seronegative la momentul inițial, cărora li s-au administrat două doze și care erau în studiu la ≥ 15 zile după a doua doză.

^b ÎÎ nu a fost ajustat pentru multiplicitate

Într-o analiză pre-specificată, eficacitatea vaccinului a fost de 62,6% (ÎÎ 95%: 50,9; 71,5) la participanții cărora li s-au administrat cele două doze recomandate, la oricare interval de timp între doze (variind între 3 și 23 de săptămâni).

În ceea ce privește spitalizările pentru COVID-19 (grad de severitate OMS ≥ 4), nu au fost cazuri (0,0%; N=5258) de spitalizare pentru COVID-19 în rândul participanților cărora li s-au administrat două doze de Vaxzevria (≥ 15 zile după doza 2), comparativ cu 8 cazuri (0,2%; N=5210), inclusiv un caz sever (grad de severitate OMS ≥ 6), raportate în grupul de control. În rândul tuturor participanților cărora li s-a administrat cel puțin o doză, la 22 de zile după doza 1 nu au fost cazuri (0,0%, N=8032) de spitalizare pentru COVID-19 la persoanele cărora li s-a administrat Vaxzevria, comparativ cu 14 cazuri (0,2%, N=8026), inclusiv un caz de deces, raportate în grupul de control.

Eficacitatea vaccinului la persoanele care aveau una sau mai multe comorbidități a fost de 58,3% (ÎÎ 95%: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) cazuri de COVID-19 pentru grupul la care s-a administrat Vaxzevria (N=2068), comparativ cu 60 (2,9%) pentru grupul de control (N=2040), similar cu eficacitatea vaccinului în populația generală.

Dovezile arată că protecția începe la aproximativ 3 săptămâni după prima doză de vaccin. A doua doză trebuie administrată la un interval de timp de 4 până la 12 săptămâni după prima doză (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Studiul D8110C00001 a evaluat eficacitatea Vaxzevria la 5508 persoane cu vârsta ≥ 65 ani; la 3696 s-a administrat Vaxzevria și la 1812 s-a administrat placebo. Eficacitatea Vaxzevria a fost similară la participanții vârstnici (≥ 65 ani) și adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

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

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate efectuat la șoareci, administrarea intramusculară a Vaxzevria a fost bine tolerată. În țesuturile subcutanate și în mușchiul scheletic de la nivelul locurilor de administrare și în nervul sciatic adiacent, s-a observat inflamație non-adversă, mixtă și/sau mononucleară, în concordanță cu rezultatele anticipate după injectarea intramusculară a vaccinurilor. La sfârșitul perioadei de recuperare nu s-au constatat efecte la nivelul locurilor de administrare sau la nivelul nervilor sciatici, indicând o recuperare completă a inflamației asociate administrării Vaxzevria.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Nu au fost realizate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate. Nu se anticipează ca vreuna dintre componentele vaccinului să aibă potențial genotoxic.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare, Vaxzevria nu a indus toxicitate maternă sau asupra dezvoltării după expunerea maternă înainte de montă sau în perioadele de gestație sau lactație. În acest studiu, anticorpii materni specifici pentru glicoproteina S a SARS-COV-2 detectabili au fost transferați la feteși și pui, indicând transferul placentar și, respectiv, lactațional. Nu sunt disponibile date privind excreția Vaxzevria în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Clorură de magneziu hexahidrat
Polisorbat 80 (E 433)
Etanol
Sucroză
Clorură de sodiu
Edetat disodic (dihidrat)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie diluat sau amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

6 luni când este păstrat la frigider (2°C – 8°C)

Următoarele informații au ca scop ghidarea profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul unei deviații temporare neprevăzute de temperatură. Aceasta nu este o temperatură recomandată de păstrare sau de transport.

Perioada de valabilitate pentru flacoanele nedeschise include următoarele deviații neprevăzute de la păstrarea la frigider (2°C – 8°C), pentru o perioadă unică de:

- 12 ore la temperaturi până la 30°C
- 72 de ore la temperaturi până la -3°C

După o deviație de temperatură, flacoanele nedeschise trebuie întotdeauna introduse din nou în frigider (2°C - 8°C).

Apariția unei deviații de temperatură în cazul flacoanelor nedeschise nu influențează modul în care acestea trebuie păstrate după prima deschidere (prima perforare cu acul a flaconului).

Flacon deschis

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 6 ore atunci când flaconul este păstrat la temperaturi de până la 30°C și pentru 48 de ore atunci când flaconul este păstrat la frigider (2°C – 8°C). După acest interval de timp, flaconul trebuie eliminat. A nu se introduce din nou în frigider după depozitarea în afara frigiderului.

Pe de altă parte, un flacon deschis poate fi păstrat la frigider (2°C — 8°C) timp de maxim 48 de ore dacă, după fiecare punționare, acesta este imediat reintrodus în frigider.

Din punct de vedere microbiologic, după prima deschidere, vaccinul trebuie utilizat imediat. Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon multidoză

Flacon cu 8 doze

4 ml suspensie într-un flacon care conține 8 doze (sticlă transparentă de tip I), cu dop (elastomeric cu sigiliu de aluminiu). Fiecare flacon conține 8 doze a câte 0,5 ml. Ambalaj cu 10 flacoane multidoză.

Flacon cu 10 doze

5 ml suspensie în flacon care conține 10 doze (sticlă transparentă de tip I), cu dop (elastomeric cu sigiliu de aluminiu). Fiecare flacon conține 10 doze a câte 0,5 ml. Ambalaj cu 10 flacoane multidoză.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare și administrare

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

A nu se utiliza acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele multidoză nedesfăcute trebuie păstrate la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Înainte de administrare, vaccinul trebuie inspectat vizual pentru a observa dacă există particule sau modificări de culoare. Vaxzevria este o suspensie incoloră până la brun deschis, limpede până la ușor opalescentă. A se elimina flaconul dacă suspensia prezintă modificări de culoare sau sunt observate particule. A nu se agita. Suspensia nu trebuie diluată.

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

Schema de vaccinare cu Vaxzevria constă în administrarea a două doze separate, a câte 0,5 ml fiecare. A doua doză trebuie administrată într-un interval de timp cuprins între 4 și 12 săptămâni de la prima doză. Persoanelor cărora le-a fost administrată prima doză de Vaxzevria trebuie să li se administreze cea de a doua doză cu același vaccin, pentru completarea schemei de vaccinare.

Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml este extrasă într-o seringă pentru injectare, pentru administrare intramusculară, de preferat în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului. A se utiliza un ac nou pentru administrare, dacă este posibil.

Este normal să rămână lichid în flacon după extragerea ultimei doze. În fiecare flacon există un volum suplimentar, pentru a asigura administrarea a 8 doze (flacon de 4 ml) sau a 10 doze (flacon de 5 ml) a câte 0,5 ml. A nu se cumula volumele rămase din mai multe flacoane. A se elimina orice cantitate de vaccin neutilizată.

A se utiliza în interval de 6 ore de la momentul desigilării flaconului (prima perforare cu acul) atunci când este păstrat la temperaturi de până la 30°C. Dacă este depășită această perioadă de timp, flaconul trebuie eliminat. A nu se introduce flaconul din nou în frigider. Pe de altă parte, un flacon deschis poate fi păstrat la frigider (2°C — 8°C) timp de maxim 48 de ore dacă, după fiecare punționare, acesta este imediat reintrodus în frigider.

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1529/001 10 flacoane multidoză (8 doze per flacon)
EU/1/21/1529/002 10 flacoane multidoză (10 doze per flacon)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

