

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie identyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vaxzevria zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana])

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolki wielodawkowe, zawierające 8 lub 10 dawek (po 0,5 ml) na fiolkę (patrz punkt 6.5).

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Adenowirus szympansi z sekwencją kodującą glikoproteinę S (ang. Spike) wirusa SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, nie mniej niż $2,5 \times 10^8$ jednostek zakaźnych (ang. infectious units, Inf.U)

* Wytwarzany w genetycznie zmodyfikowanych, ludzkich embrionalnych komórkach nerki (HEK) 293 oraz za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Ten produkt zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (GMO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda dawka (0,5 ml) zawiera około 2 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Zawiesina jest bezbarwna do lekko brązowej, przejrzysta do lekko mętnej o pH 6,6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vaxzevria jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku 18 lat i starsze

Cykl szczepień produktem leczniczym Vaxzevria składa się z dwóch oddzielnych dawek po 0,5 ml każda. Drugą dawkę należy podać między 4 a 12 tygodniem (od 28 do 84 dni) od podania pierwszej dawki (patrz punkt 5.1).

Nie ma dostępnych danych dotyczących zamiennego stosowania produktu leczniczego Vaxzevria z innymi szczepionkami przeciw COVID-19 w celu ukończenia cyklu szczepienia. Osoby, które

otrzymały jako pierwszą dawkę, produkt leczniczy Vaxzevria, powinny otrzymać szczepionkę Vaxzevria jako drugą dawkę, aby ukończyć cykl szczepienia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Patrz także punkt 5.1.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vaxzevria u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Szczepionka Vaxzevria przeznaczona jest wyłącznie do stosowania we wstrzyknięciach domięśniowych, preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny górnej części ramienia.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnie lub śródskórnie.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcje dotyczące postępowania i usuwania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Osoby, u których wystąpiła zakrzepica z małopłytkowością (ang. thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS) po szczepieniu produktem leczniczym Vaxzevria (patrz punkt 4.2).

Osoby, u których w przeszłości występowały epizody zespołu przesiąkania włóściczek (patrz również punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki anafilaksji. Należy zawsze zapewnić łatwy dostęp do odpowiedniej metody leczenia oraz monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. Po szczepieniu zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Drugiej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po pierwszej dawce produktu leczniczego Vaxzevria.

Reakcje związane z lekiem

Reakcje lękowe, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić w związku ze szczepieniem jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą.

Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Podanie szczepionki należy odroczyć u osób z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrym zakażeniem. Jednak występowanie łagodnego zakażenia, takiego jak przeziębienie i (lub) niewielka gorączka, nie powinno prowadzić do odroczenia szczepienia.

Zaburzenia krzepnięcia krwi

- **Zakrzepica z małopłytkowością:** Po podaniu szczepionki Vaxzevria bardzo rzadko obserwowano zakrzepicę z małopłytkowością (ang. thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS), w niektórych przypadkach z towarzyszącym krwawieniem. Obejmuje to ciężkie przypadki objawiające się zakrzepicą żylną, w tym w miejscach nietypowych, takich jak zakrzepica zatok żylnych mózgu, zakrzepica żył trzewnych i zakrzepica tętnicza, współistniejące z małopłytkowością. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Większość tych przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych trzech tygodni po szczepieniu. Częstość zgłoszeń po podaniu drugiej dawki jest mniejsza niż po podaniu pierwszej dawki. Patrz również punkt 4.3. TTS wymaga specjalistycznego postępowania klinicznego. Pracownicy służby zdrowia powinni zapoznać się z odpowiednimi wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami (np. hematologami, specjalistami w zakresie krzepnięcia) w celu zdiagnozowania i leczenia tego schorzenia.
- **Zakrzepica naczyń żylnych mózgu i zatok żylnych opony twardej:** Zdarzenia zakrzepicy naczyń żylnych mózgu i zatok żylnych opony twardej bez małopłytkowości obserwowano bardzo rzadko po podaniu szczepionki Vaxzevria. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Większość z tych przypadków pojawiła się w ciągu pierwszych czterech tygodni po szczepieniu. Informacja ta powinna być uwzględniona w przypadku osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy naczyń żylnych mózgu i zatok żylnych opony twardej. Zdarzenia te mogą wymagać innych metod leczenia niż TTS, a osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z odpowiednimi wytycznymi.
- **Małopłytkowość:** Po otrzymaniu szczepionki Vaxzevria zgłaszano przypadki małopłytkowości, w tym małopłytkowości immunologicznej (ITP), zazwyczaj w ciągu pierwszych czterech tygodni po szczepieniu. Bardzo rzadko miały one postać bardzo małej liczby płytek krwi (< 20 000 na μ l) i (lub) były związane z krwawieniem. Niektóre z tych przypadków wystąpiły u osób z małopłytkowością immunologiczną w wywiadzie. Zgłaszano przypadki zakończone zgonem. Jeżeli u danej osoby w wywiadzie, występowały zaburzenia liczby płytek, takie jak małopłytkowość immunologiczna, przed podaniem szczepionki należy rozważyć ryzyko wystąpienia małej liczby płytek krwi, a po szczepieniu zaleca się monitorowanie płytek krwi.

Pracownicy służby zdrowia powinni zwracać uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby zakrzepowo-zatorowej i (lub) małopłytkowości. Osoby zaszczepione powinny zostać poinstruowane, aby natychmiast zgłosiły się do lekarza, jeśli po szczepieniu pojawiają się objawy takie jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk nóg, ból nóg, uporczywy ból brzucha. Ponadto każda osoba, u której po szczepieniu wystąpią objawy neurologiczne, w tym silne lub uporczywe bóle głowy, niewyraźne widzenie, dezorientacja lub drgawki lub u której po kilku dniach od szczepienia wystąpi samoistne krwawienie, zasinienia skóry (wybroczyny) poza miejscem podania szczepionki, powinna natychmiast zgłosić się do lekarza.

Osoby, u których zdiagnozowano małopłytkowość w ciągu trzech tygodni po szczepieniu produktem leczniczym Vaxzevria, powinny być aktywnie badane pod kątem objawów zakrzepicy. Podobnie, osoby, u których w ciągu trzech tygodni po szczepieniu wystąpiła zakrzepica, powinny zostać zbadane pod kątem małopłytkowości.

Ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe, lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Zespół przeziakania włóściczek

W pierwszych dniach po szczepieniu szczepionką Vaxzevria zgłaszano bardzo rzadko przypadki zespołu przeziakania włóściczek (ang. CLS - *capillary leak syndrome*). W niektórych przypadkach zespół przeziakania włóściczek występował w wywiadzie. Zgłoszono zgon. Zespół przeziakania włóściczek jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się ostrymi epizodami obrzęku, głównie dotyczącymi kończyn, niedociśnieniem tętniczym, hemokoncentracją i hipoalbuminemią. Pacjenci z ostrym epizodem zespołu przeziakania włóściczek po szczepieniu wymagają natychmiastowego rozpoznania i leczenia. Intensywne leczenie wspomagające jest zazwyczaj uzasadnione. Osoby z potwierdzonym wywiadem w kierunku zespołu przeziakania włóściczek nie powinny być szczepione tą szczepionką. Patrz też punkt 4.3.

Zdarzenia neurologiczne

Zespół Guillain-Barré (ang. *Guillain-Barré syndrome*, GBS) i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (ang. *transverse myelitis*, TM) były bardzo rzadko zgłaszane po szczepieniu produktem Vaxzevria. Pracownicy służby zdrowia powinni być czujni na objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu Guillain-Barré i poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, aby zapewnić prawidłową diagnozę, rozpocząć odpowiednią opiekę wspomagającą i leczenie oraz wykluczyć inne przyczyny.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniono skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Vaxzevria może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w toczących się badaniach klinicznych.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Ochrona pojawia się po około 3 tygodniach od pierwszego podania produktu leczniczego Vaxzevria. Osoby zaszczepione mogą nie być w pełni chronione do 15 dni po podaniu drugiej dawki. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, szczepienie produktem leczniczym Vaxzevria może nie zapewnić ochrony wszystkim zaszczepionym (patrz punkt 5.1).

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1mmol sodu (23mg) na dawkę 0,5 ml, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 2 mg alkoholu (etanolu) w dawce 0,5 ml. Niewielka ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie spowoduje żadnych zauważalnych skutków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Vaxzevria z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Vaxzevria u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Podanie produktu leczniczego Vaxzevria w okresie ciąży można rozważyć jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy produkt leczniczy Vaxzevria przenika do mleka ludzkiego.

W badaniach na zwierzętach obserwowano przenoszenie przeciwciał przeciw SARS-COV-2 S w okresie laktacji z samic myszy na młode (patrz punkt 5.3).

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vaxzevria nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólne bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Vaxzevria opiera się na analizie zbiorczych danych uzyskanych z czterech badań klinicznych fazy I/II, II/III oraz III przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Brazylii i RPA oraz danych z dodatkowego badania klinicznego III fazy przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Peru i Chile. W momencie analizy 56 124 uczestników w wieku ≥ 18 lat zostało zrandomizowanych i spośród nich, 33 869 uczestników otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Vaxzevria a 31 217 uczestników otrzymało dwie dawki.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (68%), ból w miejscu wstrzyknięcia (58%), ból głowy (53%), zmęczenie (53,0%), ból mięśni (44%), złe samopoczucie (44%), gorączka (włączając uczucie gorączki [33%] oraz gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [8%]), dreszcze (32%), ból stawów (27%) i nudności (22%). Większość tych działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i zwykle przemijała w ciągu kilku dni od otrzymania szczepionki.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu w ciągu pierwszych trzech tygodni po szczepieniu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zakrzepicy z małopłytkowością (patrz punkt 4.4).

Po zaszczepieniu produktem Vaxzevria, u osób, które otrzymały tę szczepionkę, może wystąpić wiele działań niepożądanych pojawiających się w tym samym czasie (na przykład ból mięśni/ból stawów, ból głowy, dreszcze, gorączka i złe samopoczucie).

W porównaniu z pierwszą dawką, działania niepożądane zgłaszane po podaniu drugiej dawki były łagodniejsze i występowały rzadziej.

Reaktogenność była na ogół łagodniejsza i zgłaszana była rzadziej w badanej populacji osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).

Profil bezpieczeństwa stosowania na początku badania był spójny wśród uczestników przejawiających wcześniej objawy zakażenia SARS-CoV-2 jak i uczestników bez takich objawów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa stosowania opiera się na analizie danych z pięciu badań klinicznych, w których uczestnicy byli w wieku ≥ 18 lat (zbiorcze dane z czterech badań klinicznych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Brazylii i RPA oraz dane z jednego badania klinicznego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Peru i Chile) oraz na danych z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych); w obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowane są według malejącej częstości występowania, a następnie w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasy układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość ^a
	Niezbyt często	Limfadenopatia
	Nieznana	Małopłytkowość immunologiczna ^b
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^c
	Niezbyt często	Zawroty głowy Senność Letarg
	Rzadko	Paraliż twarzy ^d
	Bardzo rzadko	Zespół Guillain-Barré
	Nieznana	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Zakrzepica z małopłytkowością ^e
	Nieznana	Zespół przesiąkania włóściczek Zakrzepica naczyń żylnych mózgu i zatok żylnych opony twardej ^b
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty Biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość Świąd Wysypka Pokrzywka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni Ból stawów
	Często	Ból kończyn

	Niezbyt często	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Tkliwość, ból, ucieplenie, świąd, siniaki w miejscu wstrzyknięcia ^f Zmęczenie Złe samopoczucie Uczucie gorączki Dreszcze
	Często	Obrzęk, rumień w miejscu wstrzyknięcia Gorączka ^g Choroba grypopodobna Astenia

^a W badaniach klinicznych często zgłaszano przemijającą łagodną małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

^b Zgłoszono przypadki po wprowadzeniu do obrotu (patrz również punkt 4.4).

^c Ból głowy obejmuje migrenę (niezbyt często).

^d Na podstawie danych z badania klinicznego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Peru i Chile. W okresie obserwacji bezpieczeństwa stosowania do 5 marca 2021 r. paraliż twarzy (lub porażenie) zostało zgłoszone przez pięciu uczestników z grupy otrzymującej produkt leczniczy Vaxzevria. Początek miał miejsce 8 i 15 dni po pierwszej dawce oraz 4, 17 i 25 dni po drugiej dawce. Wszystkie zdarzenia zostały zgłoszone jako niegroźne. W grupie placebo nie odnotowano przypadków paraliżu twarzy.

^e Zgłaszano ciężkie i bardzo rzadkie przypadki zakrzepicy z małopłytkowością po wprowadzeniu produktu do obrotu. Obejmowały one zakrzepicę żylną, taką jak zakrzepica zatok żylnych mózgu, zakrzepica żył trzewnych i zakrzepica tętnicza (patrz punkt 4.4).

^f Siniaki w miejscu wstrzyknięcia obejmują krwiaka w miejscu wstrzyknięcia (niezbyt często).

^g Zmierzona gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> oraz podać numer serii/Lot, jeśli jest dostępny.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania produktu leczniczego Vaxzevria. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, inne szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX03

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Vaxzevria jest monowalentną szczepionką składającą się z pojedynczego, rekombinowanego, pozbawionego możliwości replikacji szympaniego wektora adenowirusowego (ChAdOx1) kodującego glikoproteinę S wirusa SARS-CoV-2. Powstające w wyniku szczepienia immunogenne białko S wirusa SARS-CoV-2 jest trimerym w konformacji sprzed fuzji; sekwencja kodująca nie została zmodyfikowana w celu stabilizacji powstającego białka S w konformacji sprzed fuzji. Po podaniu dochodzi do miejscowej syntezy glikoproteiny S wirusa SARS-CoV-2, wytwarzania przeciwciał neutralizujących i stymulacji komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność kliniczna

Analiza danych z badania D8110C00001

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Vaxzevria oceniono na podstawie analizy badania D8110C00001: randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy III przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Peru i Chile. Z badania wykluczono uczestników z ciężką i (lub) niekontrolowaną chorobą układu krążenia, żołądkowo-jelitową, chorobą wątroby, nerek, chorobą gruczołów endokrynnych/metaboliczną i chorobami neurologicznymi; jak również osoby z ciężką immunosupresją, kobiety w ciąży i uczestników ze znanym wywiadem w kierunku zakażenia SARS-CoV-2. Zaplanowano 12 miesięczny okres obserwacji dla wszystkich uczestników w celu oceny skuteczności w przeciwdziałaniu chorobie COVID-19.

Uczestnicy w wieku ≥ 18 lat otrzymali dwie dawki (5×10^{10} cząstek wirusowych na dawkę (ang. viral particles), odpowiadających nie mniej niż $2,5 \times 10^8$ jednostkom zakaźnym) produktu leczniczego Vaxzevria (N=17 662) lub placebo w postaci soli fizjologicznej (N=8 550), podane we wstrzyknięciu domięśniowym w dniu 1 i 29 (od -3 do +7 dni). Mediana odstępów między dawkami wynosiła 29 dni, a większość uczestników (odpowiednio 95,7% i 95,3% dla produktu leczniczego Vaxzevria i placebo) otrzymała drugą dawkę od 26 do 36 dni po pierwszej dawce.

Podstawowe dane demograficzne były dobrze zrównoważone w grupach otrzymujących produkt leczniczy Vaxzevria i placebo. Spośród uczestników, którzy otrzymali produkt leczniczy Vaxzevria, 79,1% było w wieku od 18 do 64 lat (20,9% w wieku 65 lat lub starszych), a 43,8% badanych stanowiły kobiety. Spośród randomizowanych 79,3% osób było rasy białej, 7,9% osób rasy czarnej, 4,2% rasy azjatyckiej, 4,2% stanowili Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski. Łącznie 10 376 (58,8%) uczestników miało co najmniej jedną istniejącą wcześniej chorobę współistniejącą, zdefiniowaną jako: przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, osłabienie układu immunologicznego z powodu przeszczepienia narządu litego, otyłość w wywiadzie (BMI >30), ciężka choroba serca, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, cukrzyca typu 1 lub 2, astma, demencja, choroby naczyń mózgowych, mukowiscydoza, wysokie ciśnienie krwi, choroba wątroby, zwłóknienie płuc, talasemia lub palenie tytoniu w wywiadzie. W momencie analizy mediana czasu obserwacji po drugiej dawce wynosiła 61 dni.

Ostatecznej oceny przypadków COVID-19 dokonała komisja orzekająca. Ogólna skuteczność szczepionki oraz skuteczność szczepionki w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 – Skuteczność szczepionki Vaxzevria wobec objawowej choroby COVID-19 w badaniu D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Skuteczność szczepionki % (95% CI) ^b
	N	Liczba przypadków COVID-19 ^a , n (%)	Wskaźnik zachorowalności na COVID-19 na 1000 osobołat	N	Liczba przypadków COVID-19 ^a , n (%)	Wskaźnik zachorowalności na COVID-19 na 1000 osobołat	
Ogółem	17662	73 (0,4)	35,69	8550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3, 80,5)

	Vaxzevria			Placebo			Skuteczność szczepionki % (95% CI) ^b
	N	Liczba przypadków COVID-19 ^a , n (%)	Wskaźnik zachorowalności na COVID-19 na 1000 osobolat	N	Liczba przypadków COVID-19 ^a , n (%)	Wskaźnik zachorowalności na COVID-19 na 1000 osobolat	
(wiek ≥18lat)							
Wiek od 18 do 64 lat	13966	68 (0,5)	40,47	6738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4, 79,9)
Wiek ≥65 lat	3696	5 (0,1)	13,69	1812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2, 94,1)

N = Liczba uczestników włączonych do każdej z grup; n = Liczba uczestników, u których potwierdzono zdarzenie; CI = Przedział ufności.

^a Objawowa choroba COVID-19 wymagająca potwierdzenia w postaci pozytywnego wyniku badania reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) i co najmniej 1 objawu przedmiotowego lub podmiotowego ze strony układu oddechowego lub co najmniej 2 innych ogólnoustrojowych oznak lub objawów, zgodnie z definicją w protokole.

^b Przedziały ufności nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

Ciężka lub krytyczna objawowa choroba COVID-19 została oceniona jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wśród wszystkich uczestników według protokołu nie zgłoszono żadnych przypadków ciężkiej lub krytycznej objawowej choroby COVID-19 w grupie zaszczonej w porównaniu z 8 przypadkami zgłoszonymi w grupie placebo. Odnotowano 9 przypadków wymagających hospitalizacji, 8 przypadków uznanych za ciężką lub krytyczną objawową chorobę COVID-19 oraz jeden dodatkowy przypadek w grupie szczepionej. Większość przypadków ciężkiej lub krytycznej objawowej choroby COVID-19 spełniała jedynie kryterium saturacji tlenem (SpO₂) dla ciężkiej choroby (≤ 93% dla powietrza w pomieszczeniu).

U osób z wcześniejszymi dowodami na zakażenie SARS-CoV-2 lub bez nich skuteczność szczepionki Vaxzevria (≥15 dni po podaniu drugiej dawki) wyniosła 73,7% (95% CI: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) w porównaniu do 135 (1,5%) przypadków COVID-19 odpowiednio dla szczepionki Vaxzevria (N=18563) i placebo (N=9031).

Skuteczność u uczestników, z co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym, którzy otrzymali szczepionkę Vaxzevria (≥15 dni po podaniu dawki 2), wyniosła 75,2% (95% CI: 64,2; 82,9), a u uczestników bez chorób współistniejących skuteczność wyniosła 71,8% (95% CI: 55,5, 82,1).

Analiza danych zbiorczych z badań COV002 i COV003

Ocenę skuteczności produktu leczniczego Vaxzevria przeprowadzono na podstawie analizy danych zbiorczych z dwóch trwających, randomizowanych, prowadzonych metodą ślepej próby, kontrolowanych badań klinicznych: badanie fazy II/III, COV002, prowadzone w Wielkiej Brytanii z udziałem osób dorosłych w wieku ≥18 lat (w tym osób w podeszłym wieku) oraz badanie fazy III, COV003, prowadzone w Brazylii z udziałem osób dorosłych w wieku ≥18 lat (w tym osób w podeszłym wieku). Z badań klinicznych wykluczono uczestników z ciężkimi i/lub niekontrolowanymi chorobami sercowo-naczyniowymi, żołądkowo-jelitowymi, chorobami wątroby, nerek, chorobami endokrynologicznymi/metabolicznymi oraz zaburzeniami neurologicznymi; jak również osoby z ciężką immunosupresją, kobiety w ciąży oraz uczestników z udokumentowanym przebiegiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Szczepionki przeciw grypie można podawać 7 dni przed lub po dowolnej dawce produktu leczniczego Vaxzevria. Zaplanowano 12 miesięczny okres obserwacji dla wszystkich uczestników w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w przeciwdziałaniu chorobie COVID-19.

W zbiorczej analizie skuteczności uczestnicy w wieku ≥ 18 lat otrzymali dwie dawki (5×10^{10} cząstek wirusowych na dawkę (ang. viral particles), odpowiadających nie mniej niż $2,5 \times 10^8$ jednostkom zakaźnym) produktu leczniczego Vaxzevria (N=6 106) lub komparatora (szczepionkę przeciw meningokokom lub sól fizjologiczną) (N=6 090), podane we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ze względu na ograniczenia logistyczne odstęp między pierwszą a drugą dawką wahał się od 3 do 23 tygodni (od 21 do 159 dni), przy czym 86,1% uczestników otrzymało dwie dawki w odstępie od 4 do 12 tygodni (od 28 do 84 dni).

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Vaxzevria a grupami stanowiącymi kontrolę. W analizie zbiorczej wśród uczestników, którzy otrzymali produkt leczniczy Vaxzevria w przedziale od 4 do 12 tygodni pomiędzy dawkami, 87,0% było w wieku od 18 do 64 lat (13,0% w wieku 65 lat lub starszych oraz 2,8% w wieku 75 lat lub starszych); 55,1% badanych stanowiły kobiety; 76,2% było rasy białej, 6,4% rasy czarnej i 3,4% rasy azjatyckiej. Łącznie 2 068 (39,3%) uczestników miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą (zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m², zaburzenia sercowo-naczyniowe, choroby układu oddechowego lub cukrzyca). W momencie analizy mediana czasu obserwacji po podaniu drugiej dawki wyniosła 78 dni.

Ostatecznej oceny przypadków COVID-19 dokonała komisja orzekająca, która równocześnie przypisała ciężkość choroby według skali progresji klinicznej WHO. Łącznie 218 uczestników miało potwierdzony wirusologicznie SARS-CoV-2 COVID-19 występujący ≥ 15 dni po otrzymaniu drugiej dawki, z co najmniej jednym objawem COVID-19 (gorączka (definiowana jako $\geq 37,8^\circ\text{C}$), kaszel, duszność, utrata węchu lub smaku) i bez dowodów wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2. Produkt leczniczy Vaxzevria znacznie zmniejszył częstość występowania choroby COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną (patrz Tabela 3).

Tabela 3 Skuteczność produktu leczniczego Vaxzevria przeciw COVID-19 z badań COV002 i COV003^a

Populacja	Vaxzevria		Grupa kontrolna		Skuteczność szczepionki % (95% CI) ^b
	N	Liczba przypadków COVID-19, n (%)	N	Liczba przypadków COVID-19, n (%)	
Zatwierdzony schemat dawkowania					
4 – 12 tygodni (28 do 84 dni)	5 258	64 (1,2)	5 210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = Liczba uczestników włączonych do każdej z grup; n = Liczba uczestników, u których potwierdzono zdarzenie; CI = Przedział ufności;

^a Punkt końcowy dotyczący skuteczności oparto na potwierdzonych przypadkach COVID-19 u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy byli seronegatywni na początku badania, następnie otrzymali dwie dawki i byli w badaniu ≥ 15 dni po przyjęciu drugiej dawki.

^b CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

Skuteczność szczepionki we wcześniej określonej analizie wynosiła 62,6% (95% CI: 50,9; 71,5) u uczestników otrzymujących dwie rekomendowane dawki w dowolnych odstępach między dawkami (wynoszących od 3 do 23 tygodni).

W odniesieniu do hospitalizacji związanych z chorobą COVID-19 (stopień nasilenia WHO ≥ 4) zaobserwowano 0 (0,0%; N=5 258) przypadków hospitalizacji związanych z chorobą COVID-19 u uczestników, którzy otrzymali dwie dawki produktu leczniczego Vaxzevria (≥ 15 dni po drugiej dawce) w porównaniu do 8 przypadków (0,2%; N=5 210) w grupie kontrolnej, w tym jednego ciężkiego (stopień nasilenia WHO ≥ 6). U wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Vaxzevria, po 22 dniach od jej podania wystąpiło 0 (0,0%, N=8 032) przypadków hospitalizacji związanych z chorobą COVID-19, w porównaniu z 14 przypadkami (0,2%, N=8 026) w tym jednym śmiertelnym, zgłoszonymi w grupie kontrolnej.

Skuteczność szczepionki u uczestników, którzy mieli jedną lub więcej chorób współistniejących, wyniosła 58,3% (95% CI: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) w porównaniu z 60 (2,9%) przypadków COVID-19 odpowiednio dla grupy otrzymującej produkt leczniczy Vaxzevria (N=2 068) i grupy kontrolnej (N=2 040); obserwowana skuteczność była podobna do skuteczności szczepionki obserwowanej dla całej populacji.

Dowody wskazują, że ochrona zaczyna się od około 3 tygodni po podaniu pierwszej dawki szczepionki. Drugą dawkę należy podać w odstępie od 4 do 12 tygodni po pierwszej dawce (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu D8110C00001 oceniano skuteczność produktu leczniczego Vaxzevria u 5508 osób w wieku ≥ 65 lat; 3696 osób otrzymało produkt leczniczy Vaxzevria a 1812 osób otrzymało placebo. Skuteczność produktu leczniczego Vaxzevria była spójna u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszych osób dorosłych (w wieku od 18 do 64 lat).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dla produktu leczniczego Vaxzevria w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności Charakterystyka Produktu Leczniczego zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy, podanie domięśniowe produktu Vaxzevria było dobrze tolerowane. Zgodnie z założeniem, po domięśniowym podaniu szczepionek nie obserwowano działań niepożądanych, stanów zapalnych mieszanych i (lub) komórek jednojądrzastych w tkankach podskórnych i mięśniach szkieletowych w miejscach podania oraz w sąsiednim nerwie kulszowym. Po zakończeniu okresu rekonwalescencji nie obserwowano żadnych zmian w miejscu podania ani w nerwach kulszowych, co wskazuje na całkowite wyleczenie stanu zapalnego związanego z podaniem produktu Vaxzevria.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, produkt Vaxzevria nie wykazywał szkodliwego wpływu na matkę ani na rozwój po narażeniu matki w okresie poprzedzającym kojarzenie, ciążę lub laktację. W badaniu tym, powstałe w wyniku podania szczepionki, wykrywalne przeciwciała matczyne przeciwko glikoproteinie S wirusa SARS-COV-2 przenikały do organizmu płodów i młodych osobników, co wskazuje, odpowiednio, na przenikanie

przeciwiiał przez łożysko i do mleka. Brak danych dotyczących wydalania szczepionki Vaxzevria z mlekiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny cholorowoderek jednowodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Polisorbat 80 (E 433)
Etanol
Sacharoza
Sodu chlorek
Disodu edetynian (dwuwodny)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ani nie rozcieńczać.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

6 miesięcy podczas przechowywania w lodówce (2°C – 8°C)

Poniższe informacje mają służyć, jako wskazówki dla pracowników ochrony zdrowia jedynie w przypadku nieprzewidzianych, chwilowych odchyień od dopuszczalnego zakresu temperatur. Nie są to zalecane warunki przechowywania lub transportu.

Okres ważności dla nieotwartych fiolek obejmuje następujące nieprzewidziane odchylenia od przechowywania w lodówce (2°C - 8°C), dla jednorazowego okresu:

- 12 godzin w temperaturze do 30°C
- 72 godziny w temperaturze do -3°C

Po zidentyfikowaniu odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur, nieotwarte fiolki muszą być ponownie umieszczone w lodówce (2°C - 8°C).

Wystąpienie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur dla nieotwartych fiolek nie ma wpływu na sposób ich przechowywania po pierwszym otwarciu (pierwsze nakłucie fiolki).

Otwarta fiolka

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w ciągu 6 godzin, podczas przechowywania w temperaturze do 30°C i przez 48 godzin, podczas przechowywania w lodówce (2°C — 8°C). Po tym czasie fiolkę należy wyrzucić. Nie należy ponownie umieszczać fiolki w lodówce, gdy przechowywana była poza lodówką.

Alternatywnie, otwarta fiolka może być przechowywana w lodówce (2°C — 8°C) przez nie dłużej niż 48 godzin, jeśli po każdym nakłuciu zostanie natychmiast włożona do lodówki.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia szczepionkę należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas i warunki jej przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka wielodawkowa

Fiołka ośmiodawkowa

4 ml zawiesiny w ośmiodawkowej fiołce (przezroczyste szkło typu I) z korkiem (z elastomeru z aluminiowym pierścieniem). Każda fiołka zawiera 8 dawek po 0,5 ml. Opakowania po 10 fiołek wielodawkowych.

Fiołka dziesięciodawkowa

5 ml zawiesiny w dziesięciodawkowej fiołce (przezroczyste szkło typu I) z korkiem (z elastomeru z aluminiowym pierścieniem). Każda fiołka zawiera 10 dawek po 0,5 ml. Opakowania po 10 fiołek wielodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania i podawania

Ta szczepionka powinna być podawana przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem zasad aseptyki, aby zapewnić jałowość każdej z dawek.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP.

Nieotwartą fiołkę należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Szczepionka Vaxzevria jest zawiesiną bezbarwną do lekko brązowej, przezroczystą do lekko mętnej. Wyrzucić fiołkę, jeśli zawiesina zmieniła zabarwienie lub widoczne są cząstki. Nie wstrząsać. Nie rozcieńczać zawiesiny.

Nie należy mieszać szczepionki w tej samej strzykawce z jakimikolwiek innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Cykl szczepień produktem leczniczym Vaxzevria składa się z dwóch oddzielnych dawek po 0,5 ml każda. Drugą dawkę należy podać między 4 a 12 tygodniem po pierwszej dawce. Osoby, które otrzymały jako pierwszą dawkę produkt leczniczy Vaxzevria, powinny otrzymać produkt leczniczy Vaxzevria jako drugą dawkę, aby ukończyć cykl szczepienia.

Każdą dawkę szczepionki, 0,5 ml pobiera się do strzykawki w celu podania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny w górnej części ramienia. Jeśli to możliwe, do podania należy użyć nowej igły.

Po pobraniu ostatniej dawki w fiołce może pozostać płyn. Każda fiołka zawiera dodatkową ilość płynu, aby umożliwić pobranie 8 (fiołki 4 ml) lub 10 (fiołki 5ml) dawek po 0,5 ml. Nie łączyc nadmiaru szczepionki z kilku fiołek. Niewykorzystaną szczepionkę należy wyrzucić.

Należy zużyć w ciągu 6 godzin od momentu otwarcia fiolki (pierwsze nakłucie igłą), gdy jest przechowywana w temperaturze do 30°C. Po tym czasie fiolkę należy wyrzucić. Nie należy ponownie umieszczać fiolki w lodówce.

Alternatywnie, otwarta fiolka może być przechowywana w lodówce (2°C — 8°C) przez nie dłużej niż 48 godzin, jeśli po każdym nakłuciu zostanie natychmiast włożona do lodówki.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane pozostałości szczepionki lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych. W przypadku rozlania, powierzchnię należy zdezynfekować środkami wirusobójczymi działającymi przeciw adenowirusom.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1529/001 10 fiolek wielodawkowych (8 dawek na fiolkę)
EU/1/21/1529/002 10 fiolek wielodawkowych (10 dawek na fiolkę)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 stycznia 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 listopada 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2 luty 2022 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>