

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vaxzevria™ инжекционна суспензия  
Ваксина срещу COVID-19 (ChAdOx1-S [рекомбинантна])  
COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Съществуват многодозови флакони, които съдържат 8 или 10 дози по 0,5 ml на флакон (вж. точка 6.5).

Една доза (0,5 ml) съдържа:

Аденовирус от шимпанзе, кодиращ вирусния шипов (spike) гликопротеин на SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)\*, не по-малко от  $2,5 \times 10^8$  инфекциозни единици (infectious units, Inf.U)

\*Произведен в генетично модифицирани човешки ембрионални бъбречни (human embryonic kidney, HEK) 293 клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

Този продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка доза (0,5 ml) съдържа приблизително 2 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция)

Суспензията е безцветна до бледокафява, бистра до полупрозрачна с рН 6,6.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Vaxzevria е показана за активна имунизация за превенция на COVID-19, причинен от SARS-CoV-2, при лица на възраст 18 и повече години.

Употребата на тази ваксина трябва да бъде в съответствие с официалните препоръки.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Лица на възраст 18 и повече години*

Курсът на първична ваксинация с Vaxzevria се състои от две отделни дози по 0,5 ml всяка.

Втората доза трябва да се приложи между 4 и 12 седмици (28 до 84 дни) след първата доза (вж. точка 5.1).

На лица, които са завършили курса на първична ваксинация с Vaxzevria или с иРНК ваксина срещу COVID-19, може да се приложи бустер доза (трета доза) от 0,5 ml (вж. точки 4.8 и 5.1). Третата доза трябва да се приложи най-малко 3 месеца след завършване на курса на първична ваксинация.

#### *Популация в старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата. Вижте също точка 5.1.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Vaxzevria при деца и юноши (по-малки от 18 години) все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Vaxzevria е само за интрамускулно инжектиране, за предпочитане в делтоидния мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва с други ваксини или лекарствени продукти в същата спринцовка.

За предпазните мерки, които трябва да се вземат преди прилагане на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно работата с ваксината и изхвърлянето ѝ, вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лица, които са получили синдром на тромбоза с тромбоцитопения (thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS) след ваксинация с Vaxzevria (вж. точка 4.4).

Лица, които в миналото са имали епизоди на синдром на нарушена капилярна пропускливост (вж. също точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактично събитие след приложението на ваксината. Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Допълнителна доза ваксина не трябва да се поставя на онези, които са получили анафилаксия при предходна доза на Vaxzevria.

#### Реакции, свързани с тревожност

Реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стрес, могат да възникнат във връзка с ваксинацията като

психогенен отговор към инжектирането с игла. Важно е да са налице предпазни мерки, за да се избегне нараняване при прилошаване.

### Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или слабо повишена температура обаче не трябва да забавя ваксинацията.

### Нарушения на кръвосъсирването

- **Синдром на тромбоза с тромбоцитопения:** Много рядко след ваксинация с Vaxzevria е наблюдаван синдром на тромбоза с тромбоцитопения, в някои случаи съпроводена с кървене. Това включва тежки случаи, изявяващи се с венозна тромбоза, включително с необичайна локализация, като тромбоза на мозъчен венозен синус, тромбоза на спланхникова вена, както и артериална тромбоза, съпътствана от тромбоцитопения. Някои от случаите имат летален изход. Повечето от тези случаи са възникнали в рамките на първите три седмици след ваксинацията. Честотата на съобщаване след втората доза е по-ниска в сравнение с тази след първата доза. Вижте също точка 4.3. При поява на TTS е необходимо специализирано клинично лечение. Медицинските специалисти трябва да направят справка в съответното ръководство и/или да се консултират със специалисти (напр. с хематолози, специалисти по нарушения на кръвосъсирването), за да се диагностицира и лекува това състояние.
- **Церебрална венозна синусова тромбоза:** Събития на церебрална венозна синусова тромбоза без тромбоцитопения са наблюдавани много рядко, след прилагане на Vaxzevria. Някои от случаите имат летален изход. Повечето от тези случаи са възникнали в рамките на първите четири седмици след ваксинацията. Тази информация трябва да се има предвид при лица с повишен риск от церебрална венозна синусова тромбоза. Тези събития може да изискват различни подходи за лечение в сравнение с TTS и медицинските специалисти трябва да направят справка в съответното ръководство.
- **Венозна тромбоемболия:** Наблюдавана е венозна тромбоемболия (venous thromboembolism, VTE) след прилагане на Vaxzevria и трябва да се има предвид при лица с повишен риск от VTE.
- **Тромбоцитопения:** Съобщени са случаи на тромбоцитопения, включително имунна тромбоцитопения (ИТП), след прилагане на Vaxzevria, обикновено през първите четири седмици след ваксинацията. Много рядко при тези случаи има много ниски нива на тромбоцитите (<20 000 на  $\mu$ l) и/или е налице кървене. Някои от тези случаи са наблюдавани при лица с анамнеза за имунна тромбоцитопения. Съобщено е и за случаи с летален изход. Ако дадено лице има анамнеза за нарушение, проявяващо се с тромбоцитопения, например имунна тромбоцитопения, преди прилагане на ваксината трябва да се обмисли рискът от понижаване на нивата на тромбоцитите, а след ваксинацията се препоръчва проследяването им.

Медицинските специалисти трябва да подхождат с повишено внимание по отношение на признаците и симптомите на тромбоемболия и/или тромбоцитопения. Ваксинираните лица трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако след ваксинацията развият симптоми като задух, болка в гръдния кош, оток на крак, болка в крака, упорита коремна болка. В допълнение, всеки получил неврологични симптоми след ваксинацията, които включват тежко или упорито главоболие, замъглено зрение, объркване или припадъци, или получил след няколко дни спонтанно кървене или кожни кръвонасядания (петехии), извън мястото на инжектиране, трябва да потърси незабавно медицинска помощ.

Лица, диагностицирани с тромбоцитопения в рамките на три седмици след ваксинацията с Vaxzevria, трябва да бъдат активно изследвани за признаци на тромбоза. Аналогично лицата,

които развият тромбоза в рамките на три седмици след ваксинацията, трябва да бъдат изследвани за тромбоцитопения.

#### *Риск от кървене при интрамускулно приложение*

Както при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага с повишено внимание при лица получаващи антикоагулантна терапия или такива с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (например хемофилия), тъй като при тези лица може да се появи кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

#### Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщава се за много редки случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS) през първите дни след ваксинацията с Vaxzevria. При някои от случаите е налична анамнеза за CLS. Съобщава се за летален изход. CLS е рядко нарушение, което се характеризира с остри епизоди на оток, засягащ главно крайниците, хипотония, хемоконцентрация и хипоалбуминемия. Пациентите с остър епизод на CLS след ваксиниране се нуждаят от бързо диагностициране и лечение. Обикновено се налага използването на интензивна поддържаща терапия. Лицата с установена анамнеза за CLS не трябва да се ваксинират с тази ваксина. Вижте също точка 4.3.

#### Неврологични събития

Много рядко след ваксинация с Vaxzevria се съобщава за синдром на Guillain-Barré (GBS) и за трансверзален миелит (ТМ). Медицинските специалисти трябва да подхождат с повишено внимание по отношение на признаци и симптоми на GBS и ТМ, за да се гарантира правилна диагноза, за да се инициират адекватни поддържащи грижи и лечение и за да се изключат други причини.

#### Риск от тежки нежелани събития след бустер доза

Рискът от тежки нежелани събития (като нарушения на коагулацията, включващи синдром на тромбоза с тромбоцитопения, VTE, CLS, GBS и ТМ) след бустер доза Vaxzevria все още не е охарактеризиран.

#### Имунокомпрометирани лица

Ефикасността, безопасността и имуногенността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително такива, получаващи имunosупресивна терапия. Ефикасността на Vaxzevria може да бъде по-ниска при имunosупресирани лица.

#### Продължителност на защитата

Продължителността на осигурената от ваксината защита е неизвестна, тъй като тя се установява във все още продължаващи клинични проучвания.

#### Ограничения на ефективността на ваксината

Защитата започва приблизително 3 седмици след първата доза на Vaxzevria. Лицата може да не са напълно защитени до 15-ия ден след приложение на втората доза. Както при всички ваксини, ваксинирането с Vaxzevria може да не осигури защита на всички реципиенти на ваксината (вж. точка 5.1).

#### Помощни вещества

##### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,5 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### *Етанол*

Този лекарствен продукт съдържа 2 mg алкохол (етанол) на доза от 0,5 ml. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не е проучвано съпътстващо приложение на Vaxzevria с други ваксини.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Има ограничен опит с използването на Vaxzevria при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Приложение на Vaxzevria по време на бременност трябва да се обмисля само когато потенциалните ползи надхвърлят всякакви потенциални рискове за майката и фетуса.

##### Кърмене

Не е известно дали Vaxzevria се екскретира в кърмата.

При проучвания при животни се наблюдава преминаване на S-антитела срещу SARS-CoV-2 от женски мишки към малките им чрез млякото (вж. точка 5.3).

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vaxzevria не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от нежеланите реакции, споменати в точка 4.8, обаче може временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

##### Курс на първична ваксинация

Безопасността като цяло на Vaxzevria се основава на анализ на сборни данни от четири клинични проучвания фаза I/II, II/III и III, проведени в Обединеното кралство, Бразилия и Южна Африка, и на данни от още едно клинично проучване фаза III, проведено в Съединените щати, Перу и Чили. По време на анализа общо 56 601 участници на възраст  $\geq 18$  години са рандомизирани, като от тях 33 846 са получили най-малко една доза Vaxzevria и 32 030 са получили две дози.

Участниците продължават да бъдат проследявани за безопасност независимо от разкриването или получаването на разкрита ваксинация. В четирите клинични проучвания, проведени в

Обединеното кралство, Бразилия и Южна Африка има по-дълго проследяване от  $\geq 12$  месеца (медиана 13,0 месеца) от първата доза при 10 247 участници, които са получили Vaxzevria.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са чувствителност на мястото на инжектиране (68%), болка на мястото на инжектиране (58%), главоболие (53%), умора (53%), миалгия (44%), неразположение (44%), пирексия (включва усещане за повишена температура [33%] и повишена температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  [8%]), втрисане (32%), артралгия (27%) и гадене (22%). Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени по тежест и обикновено отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията.

В постмаркетингови условия се съобщават много редки случаи на синдром на тромбоза с тромбоцитопения в рамките на първите три седмици след ваксинирането (вж. точка.4.4).

След ваксиниране с Vaxzevria реципиентите може да получат множество нежелани реакции, настъпващи едновременно (например миалгия/артралгия, главоболие, втрисане, пирексия и неразположение).

В сравнение с първата доза нежеланите реакции, съобщени след втората доза, са по-леки и по-редки.

Реактогенността обикновено е по-лека и се съобщава по-рядко в популацията на възрастни в по-напреднала възраст ( $\geq 65$  години).

Профилът на безопасност си съответства сред участниците със или без предходни данни за SARS-CoV-2 инфекция на изходно ниво.

#### Бустер доза (трета доза)

Профилът на безопасност, наблюдаван при лица, получили бустер доза (трета доза), съответства на известния профил на безопасност на Vaxzevria. При лицата, получаващи бустер доза Vaxzevria, не са установени нови съображения, свързани с безопасността, в сравнение с нежеланите реакции, съобщени за курса на първична ваксинация с Vaxzevria.

#### *Бустер доза (трета доза) след първична ваксинация с Vaxzevria*

В проучване D7220C00001 367 участници, които преди това са получили 2-дозов курс на първична ваксинация с Vaxzevria, получават единична бустер доза (трета доза) Vaxzevria. Медианата на времето между втората доза и бустер дозата е 8,6 месеца (263 дни).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при участниците, ваксинирани преди това с Vaxzevria, са чувствителност на мястото на инжектиране (54%), умора (43%), болка на мястото на инжектиране (38%), главоболие (34%), миалгия (23%) и общо неразположение (22%). Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени по тежест и обикновено отзвучават до няколко дни от ваксинирането.

#### *Бустер доза (трета доза) след първична ваксинация с иРНК ваксина срещу COVID-19*

В проучване D7220C00001 322 участници, които преди това са получили 2-дозов курс на първична ваксинация с иРНК ваксина срещу COVID-19, получават единична бустер доза (трета доза) Vaxzevria. Медианата на времето между втората доза и бустер дозата е 3,9 месеца (119 дни).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при участниците, ваксинирани преди това с иРНК, са чувствителност на мястото на инжектиране (71%), умора (58%), главоболие (52%), болка на мястото на инжектиране (50%), миалгия (47%), общо неразположение (42%), студени тръпки

(31%) и гадене (21%). Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени по тежест и обикновено отзвучават до няколко дни от ваксинирането.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на анализ на данни от пет клинични проучвания, включващи участници  $\geq 18$  години (сборни данни от четири клинични проучвания, проведени в Обединеното кралство, Бразилия и Южна Африка, и данни от едно клинично проучване, проведено в Съединените щати, Перу и Чили), и на данни от постмаркетинговия опит.

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са показани по системо-органен клас (СОК) на MedDRA. Честотата на възникване на нежеланите реакции е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка); в рамките на всеки СОК предпочитаните термини са представени по реда на намаляваща честота и след това по реда на намаляваща сериозност.

**Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции**

СОК по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения <sup>a</sup>
	Нечести	Лимфаденопатия
	С неизвестна честота	Имунна тромбоцитопения <sup>b</sup>
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилаксия Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване
	Нечести	Сомнолентност Летаргия Парестезия Хипестезия
	Редки	Лицева парализа <sup>f</sup>
	Много редки	Синдром на Guillain-Barré
	С неизвестна честота	Трансверзален миелит
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Съдови нарушения	Много редки	Синдром на тромбоза с тромбоцитопения <sup>d</sup>
	С неизвестна честота	Синдром на нарушена капилярна пропускливост Церебрална венозна синусова тромбоза <sup>b</sup> Венозна тромбоемболия <sup>b</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане Диария Коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза Пруритус Обрив Уртикария
	С неизвестна честота	Ангиоедем Кожен васкулит

СОК по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия Артралгия
	Чести	Болка в крайник
	Нечести	Мускулни спазми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Чувствителност на мястото на инжектиране, болка, затопляне, пруритус, образуване на синини на мястото на инжектиране <sup>е</sup> Умора Неразположение Усещане за повишена температура, повишена температура Втрисане
	Чести	Оток на мястото на инжектиране, Еритем Грипоподобно заболяване Астения

<sup>а</sup> При клинични проучвания често се съобщава за преходна, лека тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

<sup>б</sup> Съобщавани са случаи през постмаркетинговия период (вж. също точка 4.4).

<sup>в</sup> Главоболие включва мигрена (нечести).

<sup>г</sup> Въз основа на данни от клиничното проучване, проведено в Съединените щати, Перу и Чили. През периода на проследяване на безопасността до 05 март 2021 г. лицева парализа (или пареза) се съобщава от петима участници в групата с Vaxzevria. Началото е 8 и 15 дни след първата доза и 4, 17 и 25 дни след втората доза. Всички съобщени събития не са сериозни. Не се съобщават случаи на лицева парализа в групата с плацебо.

<sup>д</sup> Тежки и много редки случаи на синдром на тромбоза с тромбоцитопения се съобщават в постмаркетинговия период. Те включват венозна тромбоза като тромбоза на мозъчен венозен синус, тромбоза на спланхникова вена, както и артериална тромбоза (вж. точка 4.4).

<sup>е</sup> Образуване на синини на мястото на инжектиране включва хематом на мястото на инжектиране (нечести).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg) и предоставете партидни номер, ако е наличен.

#### **4.9 Предозиране**

Няма специфично лечение при предозиране с Vaxzevria. В случай на предозиране лицето трябва да се наблюдава и да се осигури подходящо симптоматично лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ваксина, Covid-19 ваксини, АТС код: J07BN02



## Механизъм на действие

Vaxzevria е моновалентна ваксина, съставена от рекомбинантен, нерепликиращ се аденовирусен вектор от шимпанзе (ChAdOx1), кодиращ S гликопротеина на SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 S имуногенът във ваксината се експресира в тримерна префузионна конформация; кодиращата секвенция не е модифицирана, за да се стабилизира експресирания S-протеин в префузионната конформация. След приложение, S гликопротеинът на SARS-CoV-2 се експресира локално, като стимулира образуването на неутрализиращи антитела и клетъчен имунен отговор, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

## Клинична ефикасност

### *Анализ на данни от Проучване D8110C00001*

Клиничната ефикасност на Vaxzevria е оценена въз основа на анализ на Проучване D8110C00001: рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III, проведено в Съединените щати, Перу и Чили. Проучването не включва участници с тежко и/или неконтролирано сърдечносъдово, стомашно-чревно, чернодробно, бъбречно, ендокринно/метаболично заболяване и неврологични болести, както и лица с тежка имуносупресия, бременни жени и лица с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2. Планирано е всички участници да се проследяват за период до 12 месеца за оценка на ефикасността срещу COVID-19.

Участници на възраст  $\geq 18$  години са получили две дози ( $5 \times 10^{10}$  вирусни частици на доза, съответстващи на не по-малко от  $2,5 \times 10^8$  инфекционни единици) Vaxzevria (N=17 662) или плацебо – физиологичен разтвор (N=8 550), приложени чрез i.m. инжекция на Ден 1 и Ден 29 (-3 до +7 дни). Медианата на интервала между дозите е 29 дни, като повечето участници (95,7% и 95,3% съответно за Vaxzevria и плацебо) са получили втората доза  $\geq 26$  до  $\leq 36$  дни след доза 1.

Исходните демографски характеристики са добре балансирани в групите с Vaxzevria и плацебо. От участниците, получили Vaxzevria, 79,1% са на възраст от 18 до 64 години (като 20,9% са на възраст 65 или повече години) и 43,8% от участниците са жени. От рандомизираните участници 79,3% са от европейската раса, 7,9% са чернокожи, 4,2% са азиатци, 4,2% са американски индианци или коренни жители на Аляска. Общо 10 376 (58,8%) участници имат най-малко едно съществуващо съпътстващо заболяване, определено като: хронична бъбречна болест, хронична обструктивна белодробна болест, понижен имунитет поради трансплантация на солиден орган, анамнеза за затлъстяване (ИТМ  $>30$ ), сериозни сърдечни заболявания, сърповидно-клетъчни нарушения, диабет тип 1 или 2, астма, деменция, мозъчносъдови заболявания, кистозна фиброза, високо артериално налягане, чернодробно заболяване, белодробна фиброза, таласемия или анамнеза за тютюнопушене. Към времето на анализа медианата на времето на проследяване след доза 2 е 61 дни.

Окончателното определяне на случаите с COVID-19 е направено от независима комисия. Общата ефикасност на ваксината и ефикасността по основни възрастови групи е представена в Таблица 2.

**Таблица 2. Ефикасност на Vaxzevria срещу симптоматичен COVID-19 в Проучване D8110C00001**

	Vaxzevria			Плацебо			Ефикасност на ваксината % (95% CI) <sup>б</sup>
	N	Брой случаи с COVID-19 <sup>а</sup> , n (%)	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогодини	N	Брой случаи с COVID-19 <sup>а</sup> , n (%)	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогодини	
Общо (възраст)	17 662	73 (0,4)	35,69	8 550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3; 80,5)

	Vaxzevria			Плацебо			Ефикасност на ваксината % (95% CI) <sup>б</sup>
	N	Брой случаи с COVID-19 <sup>а</sup> , n (%)	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогодина	N	Брой случаи с COVID-19 <sup>а</sup> , n (%)	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогодина	
≥18 години)							
Възраст от 18 до 64 години	13 966	68 (0,5)	40,47	6 738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4; 79,9)
Възраст ≥65 години	3 696	5 (0,1)	13,69	1 812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2; 94,1)

N = Брой участници, включени във всяка група; n = Брой участници с потвърдено събитие;

CI = Доверителен интервал.

<sup>а</sup> Симптоматичен COVID-19, изискващ положителна полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и най-малко 1 респираторен признак или симптом или най-малко 2 други системни признака или симптома, както е определено в протокола.

<sup>б</sup> Доверителните интервали не са коригирани за множественост.

Основна вторична крайна точка е тежък или критичен симптоматичен COVID-19. Сред всички участници в групата по протокол не се съобщават случаи на тежък или критичен симптоматичен COVID-19 в групата с ваксината в сравнение с 8 случая, съобщени в групата с плацебо. Има 9 случая на хоспитализация, 8-те случая, които са определени като тежък или критичен симптоматичен COVID-19, и един допълнителен случай в групата с ваксината. Повечето случаи на тежък или критичен симптоматичен COVID-19 отговарят само на критерия кислородна сатурация (SpO<sub>2</sub>) за тежко заболяване (≤ 93% при стаен въздух).

При лица със или без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 ефикасността на ваксината Vaxzevria (≥15 дни след доза 2) е 73,7% (95% CI: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) спрямо 135 (1,5%) случая на COVID-19 съответно за Vaxzevria (N=18 563) и плацебо (N=9 031).

При участниците с едно или повече съпътстващи заболявания, получили Vaxzevria (≥15 дни след доза 2), ефикасността е 75,2% (95% CI: 64,2; 82,9), а при участниците без съпътстващи заболявания ефикасността на ваксината е 71,8% (95% CI: 55,5; 82,1).

В 6-месечният проследяващ анализ, са проведени актуализирани анализи на ефикасността при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, натрупани по време на сляпо плацебо-контролирано проследяване, с медиана на времето на проследяване 78 дни при участниците, получавали Vaxzevria и 71 дни при участниците, получавали плацебо. Общата ефикасност на ваксината срещу симптоматично заболяване от COVID-19 е 67,0% (95% CI: 58,9, 73,5) със 141 (0,8%) случая на COVID-19, съобщени при участници, които са получили две дози Vaxzevria (N=17 617) и 184 (2,2%) случая, съобщени при участници, които са получили плацебо (N=8528). При участниците на възраст от 18 до 64 години е имало 135 (1,0%) случая в групата на Vaxzevria (N=13 921) срещу 165 (2,5%) случая в групата на плацебо (N=6712), което съответства на 64,8% (95% CI: 55,7, 71,9) ефикасност на ваксината. При участниците на възраст ≥65 години, ефикасността на ваксината е 86,3% (95% CI: 65,8, 94,6) с 6 (0,2%) случая в групата на Vaxzevria (N=3696) срещу 19 (1,1%) случая в групата на плацебо (N=1816).

#### Анализ на сборни данни от COV002 и COV003

Клиничната ефикасност на Vaxzevria е оценявана въз основа на анализ на сборни данни от две рандомизирани, заслепени, контролирани клинични проучвания: проучване фаза II/III, COV002,

при възрастни  $\geq 18$ -годишна възраст (включително старческа възраст) в Обединеното кралство и проучване фаза III, COV003, при възрастни  $\geq 18$ -годишна възраст (включително старческа възраст) в Бразилия. От проучванията са изключени участници с тежко и/или неконтролирано сърдечносъдово, стомашно-чревно, чернодробно, бъбречно, ендокринно/метаболично заболяване и неврологични заболявания, както и хора с тежка имуносупресия, бременни жени и участници с известна анамнеза за SARS-CoV-2 инфекция. Противогрипни ваксини е можело да се прилагат 7 дни преди или след която и да е доза от Vaxzevria.

В сборния първичен анализ за ефикасност, участници  $\geq 18$ -години получават две дози ( $5 \times 10^{10}$  вирусни частици на доза, съответстващи на не по-малко от  $2,5 \times 10^8$  инфекциозни единици) Vaxzevria (N=6 106) или контрола (менингококова ваксина или физиологичен разтвор) (N=6 090), прилагани чрез интрамускулна инжекция.

Поради логистични ограничения интервалът между доза 1 и доза 2 варира от 3 до 23 седмици, (21 до 159 дни) като 86,1% от участниците получават техните две дози в интервал от 4 до 12 седмици (28 до 84 дни).

Исходните демографски данни са добре балансирани в групите на Vaxzevria и групата на контролно лечение. В сборния първичен анализ сред участниците, получили Vaxzevria с интервал на прилагане на дозите между 4 и 12 седмици, 87,0% от участниците са на възраст от 18 до 64 години (13,0% са на възраст 65 или повече години, а 2,8% са на възраст 75 или повече години); 55,1% от участниците са жени; 76,2% са бели, 6,4% са чернокожи а 3,4% са азиатци. Общо 2 068 (39,3%) участници имат най-малко едно съществуващо съпътстващо заболяване (определено като ИТМ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, сърдечносъдово заболяване, респираторно заболяване или диабет). По време на анализа, медианата на времето на проследяване след доза 2 е 78 дни.

Окончателното определяне на случаите с COVID-19 се извършва от комисия по оценка, която определя също и тежестта на заболяването според скалата за клинична прогресия по СЗО. Общо 218 участници имат вирусологично потвърден SARS-CoV-2, като COVID-19 е настъпил  $\geq 15$  дни след втората доза с най-малко един симптом на COVID-19 (обективно повишена температура (определена като  $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), кашлица, задух, аносмия или агеузия), и са без данни за предходна инфекция със SARS-CoV-2. Vaxzevria значимо намалява честотата на COVID-19 в сравнение с контролата (вж. Таблица 3).

**Таблица 3. Ефикасност на Vaxzevria срещу COVID-19 от COV002 и COV003<sup>a</sup>**

Популация	Vaxzevria		Контрола		Ефикасност на ваксината % (95% CI) <sup>б</sup>
	N	Брой случаи с COVID-19, n (%)	N	Брой случаи с COVID-19, n (%)	
<i>Разрешителен режим</i>					
4 – 12 седмици (28 до 84 дни)	5 258	64 (1,2)	5 210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = Брой участници, включени във всяка група; n = Брой участници с потвърдено събитие; CI = Доверителен интервал.

<sup>a</sup> Първичната крайна точка на проучването се основава на потвърдени случаи на COVID-19 при участници на възраст 18 и повече години, които са сероотрицателни на изходно ниво, получили са две дози и участват в проучването  $\geq 15$  дни след втората доза.

<sup>б</sup> CI не е коригиран за множественост.

Ефикасността на ваксината е 62,6% (95% CI: 50,9; 71,5) при участници получили две препоръчителни дози с всякакъв интервал между приложените дози (вариращ от 3 до 23 седмици), в предварително уточнен анализ.

Относно хоспитализациите поради COVID-19 (степен на тежест  $\geq 4$  по СЗО) - те са 0 (0,0%; N=5 258) случаи на хоспитализация поради COVID-19 при участниците, които са получили две дози Vaxzevria ( $\geq 15$  дни след доза 2) в сравнение с 8 (0,2%; N=5 210) при контролата, включително един тежък случай (степен на тежест по СЗО  $\geq 6$ ) съобщен при контролата. При

всички участници, които са получили най-малко една доза, 22 дни след доза 1 се съобщават 0 (0,0%, N=8 032) случая на хоспитализация поради COVID-19 при участниците, получили Vaxzevria, в сравнение с 14 (0,2%, N=8 026), включително един смъртен случай, съобщен при контролата.

При участници с едно или повече съпътстващи заболявания ефикасността на ваксината е 58,3% (95% CI: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) спрямо 60 (2,9%) случая на COVID-19 съответно за Vaxzevria (N=2 068) и контролата (N=2 040), което е подобно на ефикасността на ваксината, наблюдавана в общата популация.

Данните показват, че защитата започва приблизително 3 седмици след първата доза на ваксината. Втора доза трябва да се приложи в интервал от 4 до 12 седмици след първата доза (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност след бустер доза

##### Проучване D7220C00001, имуногенност на бустер доза (трета доза) след първична ваксинация с Vaxzevria или с иРНК ваксина срещу COVID-19

D7220C00001 е частично двойносляпо, активно контролирано проучване фаза II/III, в което 367 участници на възраст  $\geq 30$  години, ваксинирани преди това с Vaxzevria, и 322 участници на възраст  $\geq 30$  години, ваксинирани преди това с иРНК ваксина, получават единична бустер доза Vaxzevria най-малко 90 дни след получаване на втората доза от курса на първична ваксинация. Имуногенността е оценена при 342 участници, ваксинирани преди това с Vaxzevria, и 294 участници, ваксинирани преди това с иРНК ваксина, като всички те са сероотрицателни на изходно ниво.

Ефективността на Vaxzevria, приложена като единична бустер доза при участници, ваксинирани преди това с Vaxzevria, е демонстрирана чрез оценяване за неинфериорност на имунния отговор по отношение на титрите на псевдонеутрализиращи антитела срещу родителския щам, в сравнение с отговора, получен при 2-дозов курс на първична ваксинация в подгрупа със съответстващи участници в проучване D8110C00001.

Неинфериорността по отношение на съотношението на GMT е доказана чрез сравняване на титрите на псевдонеутрализиращите антитела 28 дни след бустер дозата с титрите 28 дни след курса на първична ваксинация (вж. Таблица 4).

**Таблица 4. Титри на неутрализиращите антитела срещу родителския щам след прилагане на бустер доза Vaxzevria при участници, ваксинирани преди това с Vaxzevria**

	28 дни след курса на първична ваксинация с Vaxzevria <sup>a</sup>	28 дни след бустер доза	Съотношение на GMT <sup>b</sup>	Отговаря на критериите за неинфериорност (Да/Не)
n	508	327	327/508	
GMT <sup>b</sup>	242,80	248,89	1,03	Да <sup>f</sup>
(95% CI)	(224,82; 262,23)	(229,53; 269,89)	(0,92; 1,15)	

n = Брой участници, включени в анализа; GMT = Среден геометричен титър на неутрализиращите антитела; CI = Доверителен интервал; Съотношение на GMT = Съотношение на средните геометрични титри.

<sup>a</sup> Въз основа на анализи от съответстваща кохорта участници в проучване D8110C00001.

<sup>b</sup> GMT 28 дни след бустер доза към GMT 28 дни след втората доза от курса на първична ваксинация.

<sup>c</sup> Съобщените резултати са коригирани с помощта на модел ANCOVA, включително фиксирани ефекти за времеви прозорец на визитата, време от предходната ваксинация (за бустер доза), съпътстващи заболявания на изходно ниво, пол, възраст и случаен ефект на участниците.

<sup>f</sup> Неинфериорност е доказана, ако долната граница на 2-странный 95% CI на съотношението на GMT в групата на сравнителното лекарство и в референтната група е  $>0,67$ .

Показана е също и ефективност на Vaxzevria за предизвикване на антитяло-отговор при участници, получили предходна първична ваксинация с иРНК ваксина. При тези участници единична бустер доза Vaxzevria води до повишен хуморален отговор, като средното геометрично повишение в пъти (geometric mean fold rise, GMFR) на титрите на неутрализиращите антитела срещу родителския щам отпреди бустер дозата до 28 дни след бустер дозата е 3,77 (95% CI: 3,26; 4,37).

#### Популация в старческа възраст

В проучване D8110C00001 се оценява ефикасността на Vaxzevria при 5 508 лица на възраст  $\geq 65$  години; 3 696 са получили Vaxzevria, а 1 812 са получили плацебо. Ефикасността на Vaxzevria при лицата в старческа възраст ( $\geq 65$  години) и при по-младите възрастни (18-64 години) е подобна.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vaxzevria в една или повече подгрупи на педиатричната популация за превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В токсикологично проучване при многократно прилагане при мишки интрамускулното приложение на Vaxzevria се понася добре. Смесено и/или мононуклеарноклетъчно възпаление, което не е определено като нежелано, се наблюдава в подкожната тъкан и в скелетната мускулатура на мястото на приложение и в съседния седалищен нерв в съответствие с очакваните находки след интрамускулно инжектиране на ваксини. Няма находки на мястото на приложение или в седалищния нерв в края на периода на възстановяване, което показва пълно възстановяване на свързаното с Vaxzevria възпаление.

#### Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани нито проучвания за генотоксичност нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината да имат генотоксичен потенциал.

#### Репродуктивна токсичност

В проучване за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието Vaxzevria не индуцира токсичност при майката или токсичност за развитието след експозиция на майката преди чифтосването, по време на бременността или в периода на лактация. В това проучване предизвикани от ваксината откриваеми анти-SARS-Cov-2 S-гликопротеин антитела при майката преминават към фетусите и малките, което съответно показва преминаване през плацентата и чрез млякото. Липсват данни относно екскреция на Vaxzevria в млякото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

Магнезиев хлорид хексахидрат

Полисорбат 80 (Е 433)  
Етанол  
Захароза  
Натриев хлорид  
Динатриев едетат (дихидрат)  
Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или да се разрежда.

## **6.3 Срок на годност**

### Неотворен флакон

9 месеца при съхранение в хладилник (2°C – 8°C)

Следната информация е предназначена да насочи медицинските специалисти само в случай на непредвидени временни температурни отклонения. Това не са препоръчителни условия за съхранение или транспорт.

Срокът на годност на неотворените флакони включва следните непредвидени отклонения при съхранение в хладилник (2°C до 8°C) за единичен период от:

- 12 часа до 30°C
- 72 часа до -3°C

Неотворените флакони трябва винаги да бъдат връщани за съхранение в хладилник (2°C до 8°C) след температурни отклонения.

Възникването на температурни отклонения при неотворени флакони не оказва влияние върху съхранението на флаконите след първоначално отваряне (първоначално пробиване на флакона).

### Отворен флакон

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 6 часа при съхранение на температури до 30°C и за 48 часа при съхранение в хладилник (2°C – 8°C). След това флаконът трябва да се изхвърли. Не го връщайте в хладилника след съхранение извън него.

Освен това, отворен флакон може да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) максимално 48 часа, ако се връща в хладилника веднага след всяко пробиване.

От микробиологична гледна точка след първоначално отваряне ваксината трябва да се използва незабавно. Ако ваксината не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### Многодозов флакон

#### *8-дозов флакон*

4 ml суспензия в 8-дозов флакон (прозрачно стъкло тип I) със запушалка (от еластомер с алуминиева обкатка). Всеки флакон съдържа 8 дози по 0,5 ml. Опаковки от 10 многодозови флакона.

#### *10-дозов флакон*

5 ml суспензия в 10-дозов флакон (прозрачно стъкло тип I) със запушалка (от еластомер с алуминиева обкатка). Всеки флакон съдържа 10 дози по 0,5 ml. Опаковки от 10 многодозови флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Указания за работа и приложение

Тази ваксина трябва да се приложи от медицински специалист, като използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на всяка доза.

Не използвайте тази ваксина след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до“.

Неотвореният многодозов флакон трябва да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Преди приложение ваксината трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Vaxzevria е безцветна до бледокафява, бистра до полупрозрачна суспензия. Изхвърлете флакона, ако суспензията е с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте. Не разреждайте суспензията.

Ваксината не трябва да се смесва в същата спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

Всяка доза ваксина от 0,5 ml се изтегля в спринцовка за инжектиране, за да се приложи интрамускулно, за предпочитане в делтоидния мускул в горната част на ръката. Когато е възможно, използвайте нова игла за приложение.

Нормално е да остане течност във флакона след изтегляне на последната доза. Във всеки флакон е включен излишък, за да се гарантира, че могат да бъдат доставени 8 дози (флакон от 4 ml) или 10 дози (флакон от 5 ml) от 0,5 ml. Не обединявайте излишъците от ваксината от различни флакони. Изхвърлете неизползваната ваксина.

От момента на отваряне на флакона (първоначално пробиване с иглата) използвайте в рамките на 6 часа при съхранение на температури до 30°C. След това флаконът трябва да се изхвърли. Не го връщайте в хладилника. Освен това, отворен флакон може да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) максимално 48 часа, ако се връща в хладилника веднага след всяко пробиване.

### Изхвърляне

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци. При евентуално разливане

мястото трябва да се дезинфекцира, като се използват средства с вируцидна активност срещу аденовируси.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1529/001      10 многодозови флакона (8 дози на флакон)  
EU/1/21/1529/002      10 многодозови флакона (10 дози на флакон)

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 януари 2021 г.  
Дата на последно подновяване: 31 октомври 2022 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

15 септември 2023 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>