

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vaxzevria™ süstesuspensioon
COVID-19 vaktsiin (ChAdOx1-S [rekombinantne])
COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mitmeannuseline viaal sisaldab 10 annust mahuga 0,5 ml (vt lõik 6.5).

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

SARS-CoV-2 ogavalku kodeeriv šimpansi adenoviirus (ChAdOx1-S)*, mitte vähem kui $2,5 \times 10^8$ infektsiooset ühikut (Inf.U).

*Toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil HEK 293 rakkudes (inimese geneetiliselt muundatud embrüonaalsed neerurakud).

Ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMOsid).

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Iga annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 2 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon (süstevedelik).

Värvitu kuni kergelt pruuni värvusega, selge kuni kergelt läbipaistmatu suspensioon pHga 6,6.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vaxzevria on näidustatud 18-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 viirusest põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

18-aastased ja vanemad isikud

Vaxzevria esmane vaktsineerimiskuur koosneb kahest eraldi 0,5 ml annusest. Teine annus tuleb manustada 4 kuni 12 nädalat (28...84 päeva) pärast esimest (vt lõik 5.1).

Tõhustusdoosi (kolmas annus) 0,5 ml võib manustada isikutele, kes on lõpetanud esmase vaktsineerimiskuuri Vaxzevriaga või mRNA COVID-19 vaktsiiniga (vt lõik 4.8 ja 5.1). Kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast esmase vaktsineerimiskuuri lõpetamist.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Vt lõik 5.1.

Lapsed

Vaxzevria ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aasta vanustel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vaxzevria tuleb manustada ainult intramuskulaarse süstina, eelistatult õlavarre deltalihasesse.

Mitte süstida vaktsiini intravaskulaarselt, subkutaanselt või intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi samas süstlas segada teiste vaktsiinide või ravimpreparaatidega.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Ravimpreparaadi hävitamise ja käsitlemise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Isikud, kellel on pärast vaktsineerimist Vaxzevriaga esinenud trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom (TTS) (vt lõik 4.4).

Inimesed, kellel on varem esinenud kapillaaride lekke sündroomi episoodide (vt ka lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Asjakohane ravi ja järelvalve peavad olema kergesti kättesaadavad anafülaktilise reaktsiooni juhtudeks, mis võivad vaktsiini manustamise järgselt tekkida. Pärast vaktsineerimist on soovitatav hoolikas jälgimine vähemalt 15 minuti jooksul. Isikutele, kellel pärast Vaxzevria eelneva annuse manustamist tekkis anafülaksia, ei tohi lisaannust manustada.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisega võivad psühhogeense reaktsioonina nõeltorkele tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (minestamine), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid. Minestamisest põhjustatud vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Samaaegsed haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või väikese palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Hüübimishäired

- **Trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom:** pärast vaktsineerimist Vaxzevriaga on väga harva täheldatud trombotsütopeeniaga tromboosi sündroomi (TTS) esinemist, millega mõnel juhul kaasnes veritsus. See hõlmab raskeid juhte, mis väljenduvad veenitromboosina, sealhulgas ebatavalistes kohtades, näiteks aju venoosinuse tromboos, kõhuõõne veenide tromboos, aga ka arteriaalne tromboos, samaaegselt koos trombotsütopeeniaga. Mõned juhud lõppesid surmaga. Enamik neist juhtudest ilmnes esimese kolme nädala jooksul pärast vaktsineerimist. Pärast teist annust oli teavitamise sagedus väiksem kui pärast esimest annust. Vt ka lõik 4.3. TTS nõuab erilist kliinilist käsitlust. Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimiseks ja ravimiseks lähtuma asjakohastest juhistest ja/või nõu pidama spetsialistidega (nt hematoloogid, spetsialistid koagulatsioonialal).
- **Ajuveresoonkonna veenide ja venoosete siinuste tromboos:** pärast vaktsineerimist Vaxzevriaga on väga harva täheldatud ajuveresoonkonna veenide ja venoosete siinuste tromboosi juhte ilma trombotsütopeeniata. Mõned juhud lõppesid surmaga. Enamik neist juhtudest ilmes esimese nelja nädala jooksul pärast vaktsineerimist. Seda teavet tuleks arvesse võtta isikute puhul, kellel on suurenenud risk ajuveresoonkonna veenide ja venoosete siinuste tromboosi tekkeks. Need juhud võivad vajada teistsuguseid ravimeetodeid kui TTS ja tervishoiutöötajad peaksid tutvuma asjakohaste juhistega.
- **Venoosne trombemboolia:** pärast vaktsineerimist Vaxzevriaga on täheldatud venoosse trombemboolia (VTE) juhte ning sellega tuleb arvestada inimeste puhul, kellel on suurenenud risk VTE tekkeks.
- **Trombotsütopeenia:** pärast vaktsineerimist Vaxzevriaga on teatatud trombotsütopeenia juhtudest, sealhulgas immuuntrombotsütopeeniast (ITP), tüüpiliselt esimese nelja nädala jooksul pärast vaktsineerimist. Väga harva oli nendel juhtudel trombotsüütide arv väga madal (< 20 000/ μ l) ja/või kaasnes verejooks. Osa neist juhtudest esines inimestel, kellel oli anamneesis immuuntrombotsütopeenia. Teatatud on surmajuhtudest. Kui isikul on anamneesis trombotsütopeeniline häire, näiteks immuuntrombotsütopeenia, tuleb enne vaktsiini manustamist arvestada trombotsüütide arvu vähenemise riskiga ning pärast vaktsineerimist on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu.

Tervishoiutöötajad peaksid olema tähelepanelikud trombemboolia ja/või trombotsütopeenia nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavaid tuleb hoiatada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole kui vaktsineerimise järgselt ilmnevad sellised sümptomid nagu hingeldus, rindkere valu, jalgade turse, jalavalu, püsiv kõhuvalu. Lisaks peavad viivitamatult arsti poole pöörduma kõik, kellel esinevad vaktsineerimise järgselt neuroloogilised sümptomid, sealhulgas tugevad või püsivad peavalud, ähmane nägemine, segasus või krampihood, või kellel tekib mõne päeva pärast vaktsineerimiskohast erinevas nahapiirkonnas spontaanne veritsus või naha verevalum (petehhia).

Tähelepanelikult peab jälgima tromboosi nähtude suhtes isikuid, kellel diagnoositakse trombotsütopeenia Vaxzevriaga vaktsineerimisele järgneva kolme nädala jooksul. Sarnaselt peaks trombotsütopeenia suhtes jälgima isikuid, kellel on vaktsineerimisele järgneva kolme nädala jooksul esinenud tromboos.

Verejooksu oht intramuskulaarse manustamise korral

Nagu teiste intramuskulaarsete süstetega, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega patsientidele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), sest taolistel isikutel võivad intramuskulaarse manustamise järel tekkida verejooks või verevalumid.

Kapillaaride lekke sündroom

Esimestel päevadel pärast Vaxzevriaga vaktsineerimist on väga harva teatatud kapillaaride lekke sündroomi (CLS) juhtudest. Mõnel juhul esines kapillaaride lekke sündroom anamneesis. Teatatud on ka surmlõppega juhtudest. Kapillaaride lekke sündroom on harvaesinev häire, millele on iseloomulikud peamiselt jäsemete ägedad tursehood, hüpotensioon, hemokontsentratsioon ja

hüpoalbumineemia. Pärast vaktsineerimist tekkinud ägeda kapillaaride lekke episoodiga patsiendid vajavad kiiret diagnoosi ja ravi. Tavaliselt on vajalik toetav intensiivravi. Inimesi, kellel on teadaolevalt anamneesis kapillaaride lekke sündroom, ei tohi selle vaktsiiniga vaktsineerida. Vt ka lõik 4.3.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Pärast vaktsineerimist Vaxzevriaga on väga harva teatatud Guillain-Barré sündroomi (GBS) ja transversaalse müeliidi (TM) esinemisest. Tervishoiutöötajad peavad olema GBS-i ja TM-i nähtude ja sümptomite suhtes valvsad, et tagada korrektne diagnoos, alustada asjakohast toetavat ravi, ning välistada muud põhjused.

Tõsiste kõrvalnähtude risk pärast tõhustusdoosi

Riski tõsiste kõrvalnähtude (nagu koagulatsioonihäired, sealhulgas trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom, VTE, CLS, GBS ja TM) tekkeks pärast Vaxzevria tõhustusdoosi ei ole veel kirjeldatud.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosupressiivset ravi saavatel isikutel, ei ole vaktsiini efektiivsust, ohutust ja immunogeensust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Vaxzevria efektiivsus olla väiksem.

Kestus ja kaitsetase

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, sest asjakohased kliinilised uuringud on veel käimas.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Kaitse algab ligikaudu 3 nädalat pärast esimese Vaxzevria annuse manustamist. Täielikku kaitset ei pruugi tekkida kuni 15 päeva pärast teise annuse manustamist. Nii nagu teiste vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Vaxzevria kaitsta kõiki vaktsineeritud isikuid (vt lõik 5.1).

Abiained

Natrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Etanool

Ravim sisaldab 2 mg alkoholi (etanooli) ühes 0,5 ml annuses. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Vaxzevria samaaegset manustamist teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vaxzevria kasutamise kogemus rasedatel on piiratud.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Vaxzevria kasutamist raseduse ajal tuleb kaaluda ainult juhul, kui saadav kasu ületab võimalikud riskid emale ja lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Vaxzevria eritub rinnapiima.

Loomkatsetes täheldati SARS-CoV-2 vastaste S antikehade ülekandumist imetamisel emastelt hiirtelt poegadele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vaxzevria ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esmane vaksineerimiskuur

Vaxzevria üldine ohutusteave põhineb nelja I/II, II/III ja III faasi kliinilise uuringu koondandmete analüüsil Ühendkuningriigist, Brasiiliast ja Lõuna-Aafrikast, ning täiendava III faasi kliinilise uuringu andmetel, mis viidi läbi Ameerika Ühendriikides, Peruu ja Tšiilis. Analüüsimise hetkel oli randomiseeritud kokku 56 601 osalejat, kes olid ≥ 18 aastat vanad ja nendest patsientidest 33 846 said vähemalt ühe annuse Vaxzevriat ja 32 030 said kaks annust.

Osalejate ohutuse jälgimine jätkus vaatamata pimemenetluse avamisele või mittepimendatud vaksineerimise saamisele. Nelja kliinilise uuringu puhul, mis viidi läbi Ühendkuningriigis, Brasiilias ja Lõuna-Aafrikas, on pikemaajalise jälgimise andmed, mis saadi ≥ 12 kuu vältel (mediaan 13,0 kuud) alates esimesest annusest, olemas 10 247 Vaxzevriat saanud osaleja kohta.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha tundlikkus (68%), süstekoha valulikkus (58%), peavalu (53%), väsimus (53%), lihasevalu (44%), halb enesetunne (44%), pürektsia (sh palavikulisus [33%] ja palavik ≥ 38 °C [8%]), külmavärinad (32%), liigesvalu (27%) ja iiveldus (22%). Enamik nendest kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja lahenesid tavaliselt mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist.

Turustamisjärgselt on teatatud väga harvadest trombotsütopeeniaga tromboosi sündroomi juhtudest esimese kolme nädala jooksul pärast vaksineerimist (vt lõik 4.4).

Vaksineeritavad võivad pärast vaksineerimist Vaxzevriaga kogeda mitmeid kõrvaltoimeid samaaegselt (näiteks lihas- või liigesvalu, peavalu, külmavärinad, pürektsiat ja halba enesetunnet).

Võrreldes esimese annusega olid teise annuse järel teatatud kõrvaltoimed kergemad ja harvemad.

Reaktogeensus oli üldiselt kergem ja esines harvemini uuritud vanemaegliste (≥ 65 -aastased) populatsioonis.

Uuringus osalejate ohutusprofiil oli võrreldav olenemata tõestatud SARS-CoV-2 esinemisega uuringu alguses või mitte.

Tõhusdoos (kolmas annus)

Tõhusdoosi (kolmas annus) saanud isikutel täheldatud ohutusprofiil oli võrreldav Vaxzevria teadaoleva ohutusprofiiliga. Võrreldes esmase Vaxzevria vaktsineerimiskuuri käigus teatatud kõrvaltoimetega, ei tuvastatud Vaxzevria tõhusdoosi saanute seas uusi ohutusalasid signaale.

Tõhusdoos (kolmas annus) pärast esmast vaktsineerimiskuuri Vaxzevriaga

Uuringus D7220C00001 manustati 373 osalejale, kes olid eelnevalt läbinud esmase 2-annuselise vaktsineerimiskuuri Vaxzevriaga, ühekordne Vaxzevria tõhusdoos (kolmas annus). Mediaanaeg teise annuse ja tõhusdoosi vahel oli 8,8 kuud (269 päeva).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed eelnevalt Vaxzevriaga vaktsineeritud osalejate seas olid süstekoha tundlikkus (54%), väsimus (42%), valu süstekohas (38%), peavalu (34%), lihasvalu (24%) ja halb enesetunne (22%). Enamik nendest kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ning lahenesid tavaliselt mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist.

Tõhusdoos (kolmas annus) pärast esmast vaktsineerimiskuuri mRNA COVID-19 vaktsiiniga

Uuringus D7220C00001 manustati 322 osalejale, kes olid eelnevalt läbinud esmase 2-annuselise vaktsineerimiskuuri mRNA COVID-19 vaktsiiniga, ühekordne Vaxzevria tõhusdoos (kolmas annus). Mediaanaeg teise annuse ja tõhusdoosi vahel oli 4,0 kuud (120 päeva).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed eelnevalt mRNA vaktsiiniga vaktsineeritud osalejate seas olid süstekoha tundlikkus (71%), väsimus (57%), peavalu (52%), valu süstekohas (50%), lihasvalu (47%), halb enesetunne (42%), külmavärinad (29%) ja iiveldus (22%). Enamik nendest kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ning lahenesid tavaliselt mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool kirjeldatud ohutusprofiil põhineb viie kliinilise uuringu andmete analüüsil, millesse olid kaasatud ≥ 18 aasta vanused osalejad (koondandmed neljast kliinilisest uuringust, mis viidi läbi Ühendkuningriigis, Brasiilias ja Lõuna-Aafrikas, ning andmed ühest kliinilisest uuringust, mis viidi läbi Ameerika Ühendriikides, Peruus ja Tšiilis), ning turustamisjärgsetel andmetel.

Ravimi kõrvaltoimed on jaotatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel); igas organsüsteemi klassis on terminid paigutatud kahaneva esinemissageduse järjekorras ja seejärel raskusastme kahanemise järjekorras.

Tabel 1. Ravimi kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütopeenia ^a
	Aeg-ajalt	Lümfadenopaatia
	Teadmata	Immuuntrombotsütopeenia ^b
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaksia Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ^c
	Sage	Pearinglus

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Unisus Letargia Paresteesia Hüpoesteesia
	Harv	Näonärvi paralüüs ^d
	Väga harv	Guillain-Barré sündroom
	Teadmata	Transversaalne müeliit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Trombotsütopeeniaga tromboosi sündroom ^c
	Teadmata	Kapillaaride lekke sündroom Ajuveresoonkonna veenide ja venoosete siinuste tromboos ^b Venoosne trombemboolia ^b
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Oksendamine Kõhulahtisus Kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Liighigistamine Sügelus Lööve Urtikaaria
	Teadmata	Angiödeem Naha vaskuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihavalu Liigesvalu
	Sage	Jalu jäsemes
	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha tundlikkus, valulikkus, soojustunne, sügelus, verevalum ^f Väsimum Halb enesetunne Palavikulisus, palavik Külmavärinad
	Sage	Süstekoha turse, punetus Gripi-sarnane haigus Asteeniam

^a Kliinilistes uuringutes raporteeriti sageli kergelt mööduvat trombotsütopeeniat (vt lõik 4.4).

^b Juhtudest on teatatud turuletulekujärgselt (vt ka lõik 4.4).

^c Peavalu hõlmab migreeni (aeg-ajalt).

^d Ameerika Ühendriikides, Peruu ja Tšiilis läbiviidud kliinilistest uuringutest saadud andmete alusel. Täiendava ohutusosalase perioodi jooksul kuni 05. märtsini 2021 teatati viie osaleja poolt näonärvi paralüüsist Vaxzevria-grupis. Esinemise algusaeg 8 ja 15 päeva pärast esimest annust ning 4, 17 ja 25 päeva pärast teist annust. Ükski teatatud juhtudest polnud tõsine. Platseebo grupis ei teatatud üheski näoparalüüsi juhust.

^e Turustamisjärgselt on teatatud tõsistest ja väga harvadest trombotsütopeeniaga tromboosi sündroomi juhtudest. Need hõlmasid veenitromboose nagu aju venoosse siinuse tromboos, kõhuõõne veenide tromboos, aga ka arteriaalne tromboos (vt lõik 4.4).

^f Süstekoha verevalum hõlmab süstekoha hematoomi (aeg-ajalt).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada:

Eesti

Ravimiamet

Koduleht: www.ravimiamet.ee ja lisada olemasolul partii/Lot number.

4.9 Üleannustamine

Vaxzevria üleannustamise kohta kindel ravi puudub. Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida ja ravida asjakohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, Covid-19 vaktsiinid, ATC kood: J07BN02

Toimemehhanism

Vaxzevria on monovalentne vaktsiin, mis koosneb ühest rekombinantsest mittereplitseeruvast šimpansi adenoviiruse (ChAdOx1) vektorist, mis kodeerib SARS-CoV-2 S ogavalku. Vaktsiinis sisalduv SARS-CoV-2 S immunogeen ekspresseerub fusioonieelses trimeerses konformatsioonis; kodeerivat järjestust ei ole modifitseeritud ogavalgu fusioonieelse konformatsiooni stabiliseerimiseks. Manustamisjärgselt ekspresseeritakse SARS-CoV-2 ogavalku lokaalselt, stimuleerides neutraliseerivate antikehade tootmist ja rakulist immuunvastust, mis võib kaasa aidata kaitsel COVID-19 eest.

Kliiniline efektiivsus

Uuringu D8110C00001 andmete analüüs

Vaxzevria kliinilist efektiivsust hinnati Ameerika Ühendriikides, Peruu ja Tšiilis läbi viidud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringu D8110C00001 analüüsi alusel. Uuringusse ei kaasatud tõsise ja/või kontrollimatu kardiovaskulaarse-, seedetrakti-, maksa-, neeru-, endokriinsüsteemi/metaboose haigusega ja neuroloogiliste haigustega osalejaid; samuti tõsise immunosupressiooniga osalejaid, rasedaid naisi ja varasema teadaoleva SARS-CoV-2 infektsiooniga osalejaid. Kõiki osalejaid on plaanis jälgida kuni 12 kuud, hindamaks COVID-19 haiguse vastast efektiivsust.

≥ 18 aasta vanused osalejad said kaks annust (5×10^{10} viirusosakest annuses, mis vastab mitte vähem kui $2,5 \times 10^8$ infektsioossele ühikule) Vaxzevriat (N=17 662) või platseebona soolalahust (N=8550), manustatuna intramuskulaarse süstina 1. päeval ja 29. päeval (-3 kuni +7 päeva). Annustevaheline mediaanintervall oli 29 päeva ja enamik osalejatest (vastavalt 95,7% ja 95,3% Vaxzevria ja platseebo kohta) said teise annuse ≥ 26 kuni ≤ 36 päeva pärast 1. annust.

Uuringu alguses olid demograafilised andmed Vaxzevria ja platseebo gruppides hästi tasakaalustatud. Vaxzevriat saanud osalejatest 79,1% olid vanuses 18 kuni 64 aastat (sh 20,9% 65-aastased või vanemad) ja 43,8% uuritavatest naissoost. Randomiseeritud osalejatest olid 79,3% valged, 7,9% mustanahalised, 4,2% asiaadid, 4,2% indiaanlased või Alaska põliselanikud. Kokku 10 376 (58,8%) osalejal oli vähemalt üks kaasuv haigus, nagu krooniline neerupuudulikkus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, madalam immuunsus tulenevalt siirdatud soliidorganist, anamneesis rasvumus (KMI >30), tõsised südameprobleemid, sirprakuline haigus, 1. või 2. tüüpi diabeet, astma, dementsus, tserebrovaskulaarsed haigused, tsüstiline fibroos, kõrge vererõhk, maksahaigus, kopsufibroos, talasseemia või anamneesis suitsetamine. Analüüsi ajal oli mediaanjälgimisaeg 2. doosi järgselt 61 päeva.

COVID-19 juhtumite lõpliku hinnangu andis hindamiskomisjon. Üldine vaktsiini efektiivsus vanusegrupiti on toodud Tabelis 2.

Tabel 2. Vaxzevria efektiivsus sümptomaatilise COVID-19 haiguse suhtes uuringus D8110C00001

	Vaxzevria			Platseebo			Vaktsiini efektiivsus % (95% CI) ^b
	N	COVID-19 juhtude arv ^a , n (%)	COVID-19 esinemissagedus 1000 inimaasta kohta	N	COVID-19 juhtude arv ^a , n (%)	COVID-19 esinemissagedus 1000 inimaasta kohta	
Kokku (vanus ≥18 aastat)	17 662	73 (0,4)	35,69	8550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3, 80,5)
Vanus 18 kuni 64 aastat	13 966	68 (0,5)	40,47	6738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4, 79,9)
Vanus ≥65 aastat	3 696	5 (0,1)	13,69	1812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2, 94,1)

N = Igasse gruppi kaasatud osalejate arv; n = Kinnitatud juhtumiga osalejate arv; CI = Usaldusvahemik.

^a Sümptomaatiline COVID-19, mida kinnitab positiivne pöördtranskriptaas-polümeraas-ahelreaktsiooni (RT-PCR) testi tulemus ja vähemalt 1 respiratoorne leid või sümptom, või vähemalt 2 muud süsteemset leidu või sümptomit vastavalt uuringuplaanis sätestatule.

^b CI ei ole kohandatud mitmekordsuse jaoks.

Tõsist või kriitilist sümptomaatilist COVID-19 haigust hinnati uuringu teisese keskse tulemusnäitajana. Ühelgi vastavalt uuringuplaanile kaasatud osalejal ei teatatud vaktsiinigrupis ühestki raskest või kriitilisest sümptomaatilisest COVID-19 juhust võrrelduna 8 teatatud juhuga kontrollgrupis. 9 juhul oli vajalik hospitaliseerimine, millest 8 hinnati raskeks või kriitiliseks sümptomaatiliseks COVID-19 juhuks; sellele lisaks 1 hospitaliseerimisjuht vaktsiini saanute grupis. Enamus rasketest või kriitilistest sümptomaatilistest COVID-19 juhtudest vastab ainult raske haiguse hapnikusaturatsiooni (SpO₂) kriteeriumile (≤ 93% ruumiõhus).

Varasema tõendatud SARS-CoV-2 infektsiooniga või infektsioonita isikutel oli Vaxzevria efektiivsus (≥15 päeva pärast 2. annust) 73,7% (95% CI: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) vs 135 (1,5%) COVID-19 juhtu vastavalt Vaxzevria (N=18 563) ja platseebo (N=9031) grupis.

Ühe või enama kaasuva haigusega osalejatel, kes said Vaxzevriat (≥15 päeva pärast 2. annust), oli efektiivsus 75,2% (95% CI: 64,2; 82,9) ning kaasuvate haigusteta uuritavatel oli vaktsiini efektiivsus 71,8% (95% CI: 55,5, 82,1).

Kuuekuulise järelkontrolli analüüsis tehti uued efektiivsuse analüüsid, arvestades pimemenetluse ja platseebokontrolliga järelkontrolliperioodi jooksul lisaks kogunenud kinnitatud COVID-19 juhtusid; järelkontrolli mediaan oli Vaxzevriat saanud osalejatel 78 päeva ja platseebot saanud osalejatel 71 päeva. Vaktsiini üldine efektiivsus sümptomaatilise COVID-19 haiguse vastu oli 67,0% (95% CI: 58,9; 73,5): Vaxzevria rühmas kaks annust saanud osalejate (N = 17 617) seas registreeriti 141 COVID-19 juhtu (0,8%) ja platseebot saanud osalejate (N = 8528) seas 184 juhtu (2,2%). 18...64-aastaste osalejate seas oli Vaxzevria rühmas (N = 13 921) 135 juhtu (1,0%) versus platseeborühma (N = 6712) 165 juhtu (2,5%), mis vastab vaktsiini 64,8% efektiivsusele (95% CI: 55,7; 71,9). 65-aastastel ja vanematel osalejatel oli vaktsiini efektiivsus 86,3% (95% CI: 65,8; 94,6): Vaxzevria rühmas (N = 3696) oli 6 juhtu (0,2%) versus platseeborühma (N = 1816) 19 juhtu (1,1%).

Uuringute COV002 ja COV003 koondandmete analüüs

Vaxzevria kliinilist efektiivsust hinnati kahe randomiseeritud, pimendatud, kontrolliga kliinilise uuringu koondandmete analüüsi alusel: II/III faasi uuring, COV002, ≥ 18 -aastastel (sh eakatel) täiskasvanutel Ühendkuningriigis; ja III faasi uuring, COV003, ≥ 18 -aastastel (sh eakatel) täiskasvanutel Brasiilias. Uuringutest arvati välja patsiendid, kellel oli raske ja/või kontrollimatu kardiovaskulaarne, seedetrakti, maksa-, neeru-, endokriinsüsteemi / metaboolne ja neuroloogiline haigus; samuti raske immuunsupressiooniga patsiendid, rasedad naised ning isikud, kellel oli esinenud SARS-CoV-2 nakkus. Gripivaktsiine võib manustada 7 päeva enne või pärast Vaxzevria mis tahes annust.

Efektiivsuse esmasel koondanalüüsil said ≥ 18 -aastased uuritavad kaks annust (5×10^{10} viirusosakest annuses, mis vastab mitte vähem kui $2,5 \times 10^8$ infektsioossele ühikule) Vaxzevriat (N=6106) või kontrolli (meningokoki vastast vaktsiini või soolalahust) (N = 6090), manustatuna intramuskulaarse süstina.

Logistiliste piirangute tõttu oli esimese ja teise annuse vaheline aeg vahemikus 3...23 nädalat (21...159 päeva), osalejatest 86,1% said oma kaks annust vahemikus 4...12 nädalat (28...84 päeva).

Uuringu alguses olid demograafilised andmed Vaxzevria ja kontrolliga ravirühmades hästi tasakaalustatud. Esmases koondanalüüsis olid Vaxzevriat annusevahemikus 4...12 nädalat saavate osalejate hulgas 87,0% uuritavatest 18...64-aastased (kellest 13,0% olid vanuses 65 aastat või vanemad ja 2,8% 75-aastased või vanemad); 55,1% uuritavatest olid naised; 76,2% olid valged, 6,4% olid mustanahalised ja 3,4% olid aasialased. Kokku oli 2068 (39,3%) uuritavat vähemalt ühe kaasuva haigusega (määratletud kui KMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulaarne haigus, hingamisteede haigus või suhkurtõbi). Analüüsi hetkel oli järelkontrolli aja mediaan pärast teist annust 78 päeva.

COVID-19 juhtumite lõpliku hinnangu andis hindamiskomisjon, kes ühtlasi määras haiguse raskusastme WHO kliinilise progresseerumise skaala järgi. Kokku tekkis 218 uuritaval, kellel ei olnud varasemalt tuvastatud SARS-CoV-2, virooloogiliselt kinnitatud COVID-19 juhtu, mis tekkisid ≥ 15 päeva pärast teise annuse manustamist koos vähemalt ühe COVID-19-le viitava sümptomiga (objektiivselt hinnatud palavik (määratletud kui $\geq 37,8$ °C), köha, õhupuudus, anosmia (haistmismeele kaotus) või ageusia (maitsemeele kaotus)). Vaxzevria vähendas märgatavalt COVID-19 esinemissagedust võrreldes kontrolliga (vt Tabel 3).

Tabel 3. Vaxzevria efektiivsus COVID-19^a vastu uuringutest COV002 ja COV003^a

Populatsioon	Vaxzevria		Kontroll		Vaktsiini efektiivsus % (95% CI) ^b
	N	COVID-19 juhtumite arv, n (%)	N	COVID-19 juhtumite arv, n (%)	
Litsentsitav raviskeem					
4...12 nädalat (28...84 päeva)	5258	64 (1,2)	5210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = igasse rühma kaasatud uuritavate arv; n = kinnitatud juhtumiga uuritavate arv; CI = usaldusvahemik.

^a Tulemusnäitaja hinnati kinnitatud COVID-19 juhtude alusel 18-aastastel ja vanematel uuritavatel, kes olid uuringu alguses seronegatiivsed ja kes said kaks annust ning jätkasid uuringus ≥ 15 päeva pärast teise annuse saamist.

^b CI ei ole kohandatud mitmekordsuse jaoks.

Eeldefineeritud analüüsis oli vaktsiini efektiivsus 62,6% (95% CI: 50,9; 71,5) osalejatel, kes said kaks soovitatud annust mistahes annusevahemikus (vahemik 3...23 nädalat).

COVID-19 tõttu tekkis uuritavatel, kes said kaks annust Vaxzevriat (≥ 15 päeva pärast teist annust), haiglaravi vajadus (WHO raskusastme hinnang ≥ 4) 0 (0,0%; N = 5258) juhul, võrreldes 8 (0,2%; N = 5210) juhtumiga kontrollrühmas, sh üks raske juht (WHO raskusastme hinnang ≥ 6). Kõikide uuritavate hulgas, kes said vähemalt ühe annuse, oli alates 22. päevast pärast esimese annuse

manustamist 0 (0,0%, N = 8032) haiglaravil viibimise juhtu COVID-19 tõttu, võrreldes 14 (0,2%, N = 8026) teatatud juhtumiga kontrollrühmas, sh üks surmajuhtum.

Ühe või rohkema kaasuva haigusega uuritavatel oli vaktsiini efektiivsus 58,3% (95% CI: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) vs. 60 (2,9%) COVID-19 juhtu Vaxzevria rühmas (N = 2068) ja kontrollrühmas (N = 2040), vastavalt; mis sarnanes vaktsiini efektiivsusega üldpopulatsioonis.

Tõendid näitavad, et kaitse algab ligikaudu 3 nädalat pärast esimest vaktsiiniannust. Teine annus tuleb manustada 4...12-nädalase intervalliga pärast esimest annust (vt lõik 4.4).

Immunogeensus pärast tõhususdoosi

Uuring D7220C00001, tõhususdoosi (kolmas annus) immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist Vaxzevriaga või mRNA COVID-19 vaktsiiniga

D7220C00001 on II/III faasi osaliselt topeltpime, aktiivse kontrolliga uuring, milles 373 \geq 30-aastasele eelnevalt Vaxzevriaga vaktsineeritud osalejale ja 322 \geq 30-aastasele eelnevalt mRNA vaktsiiniga vaktsineeritud osalejale manustati ühekordne Vaxzevria tõhususdoos vähemalt 90 päeva pärast teise annuse saamist esmase vaktsineerimiskuuri raames. Immunogeensusust hinnati 345 eelnevalt Vaxzevriaga vaktsineeritud osalejal ning 296 eelnevalt mRNA vaktsiiniga vaktsineeritud osalejal, kellest kõik olid algselt seronegatiivsed.

Vaxzevria ühekordse tõhususdoosi efektiivsust eelnevalt Vaxzevriaga vaktsineeritud osalejatel näidati, hinnates eellastüve vastaste pseudoneutraliseerivate antikehade tiitri immuunvastuse mitteinferioorsust võrreldes sellega, mis tekkis uuringus D8110C00001 esmase 2-dosilise vaktsineerimiskuuri läbinud osalenute alagrupis.

GMT suhte mitteinferioorsust näidati võrreldes pseudoneutraliseerivate antikehade tiitrit 28 päeva pärast tõhususannust antikehade tiitriga 28 päeva pärast esmast vaktsineerimiskuuri (vt Tabel 4).

Tabel 4. Neutraliseerivate antikehade tiitrid eellastüve vastu pärast Vaxzevria tõhususdoosi manustamist eelnevalt Vaxzevriaga vaktsineeritud uuringus osalejatel

	28 päeva pärast esmast vaktsineerimiskuuri Vaxzevriaga ^a	28 päeva pärast tõhususdoosi	GMT suhe ^b	Saavutas mitteinferioorsuse eesmärgi (Jah/Ei)
n	508	329	329/508	
GMT ^c	242,80	246,45	1,02	Jah ^d
(95% CI)	(224,82; 262,23)	(227,39; 267,12)	(0,90; 1,14)	

n = Analüüsis osalevate uuritavate arv; GMT = Neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetriline keskmine (*Geometric mean neutralising antibody titre*); CI = Usaldusintervall; GMT suhe = Tiitri suhte geomeetriline keskmine.

a. Põhineb uuringus D8110C00001 osalejate sobitatud kohordi analüüsil.

b. GMT 28 päeva pärast tõhususannust suhe GMT 28 päeva pärast esmase vaktsineerimiskuuri teist annust.

c. Raporteeritud tulemusi on kohandatud, kasutades ANCOVA mudelit, sh visiidiakna kindlaks määratud ajavahemik, aeg eelmisest vaktsineerimisest (tõhususannus), uuringueelsed kaasuvad haigused, sugu, vanus, juhuslik toime osalejale.

d. Mitteinferioorsust näidati, kui võrdlusgrupi ja kontrollgrupi GMT suhte kahepoolse 95% usaldusintervalli alumine piir oli $>0,67$.

Samuti osutus Vaxzevria efektiivseks antikehavastuse esilekutsumisel uuritavatel, kelle varasem esmane vaktsineerimine tehti mRNA vaktsiiniga. Nendel uuritavatel suurendas ühekordne Vaxzevria tõhususdoos humoraalset vastust koos eellastüve vastaste neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise kordsuse tõusuga (*geometric mean fold rise*, GFMR) 3,76 (95% CI: 3,25; 4,35) tõhususdoosi eelselt kuni 28 päevani pärast tõhususdoosi manustamist.

Eakad

Uuring D8110C00001 hindas Vaxzevria efektiivsust 5508 ≥ 65 aasta vanustel isikul, kellest 3696 said Vaxzevriat ja 1812 platseebot. Vaxzevria efektiivsus oli eakatel (≥ 65 -aastased) ja noorematel täiskasvanutel (18...64-aastased) ühesugune.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vaxzevriaga COVID-19 ennetamiseks läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel tehtud korduvtoksilisuse uuringus oli Vaxzevria intramuskulaarne manustamine hästi talutav. Manustamiskohtade nahaaluskoes ja skeletilihastes ning külgnevas istmikunärvis täheldati mittekahjulikku, segatüüpi ja/või mononukleaarse raku põletikku, mis on kooskõlas vaktsiinide intramuskulaarse manustamise järgsete eeldatavate leidudega. Taastumisperioodi lõpus puudusid manustamiskohtades ja istmikunärvis leiud, mis viitasid täielikule taastumisele Vaxzevriaga seotud põletikust.

Genotoksilisus/kantserogeensus

Genotoksilisuse ega kantserogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringus ei tekitanud Vaxzevria toksilisust emasloomale ega arengule pärast emaslooma kokkupuudet paaritumiseelisel, tiinuse või imetamise perioodil. Selles uuringus kandusid vaktsiini poolt esile kutsutud emaslooma tuvastatavad SARS-CoV-2 vastased S-glükoproteiini antikehad üle loodetele ja poegadele, mis viitab ülekandele vastavalt platsenta ja rinnapiima kaudu. Vaxzevria kohta puuduvad andmed vaktsiini piimaga eritumise kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Polüsorbaat 80 (E 433)
Etanool
Sahharoos
Naatriumkloriid
Dinaatriumedetaat (dihüdraat)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjendada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

9 kuud säilitatuna külmkapis (2 °C...8 °C).

Järgnev info on mõeldud juhendama tervishoiutöötajaid vaid ettenägematu ajutise temperatuurikõrvalekalde korral. Tegemist pole soovitusliku säilitamis- või transporditingimusega.

Avamata viaalid on kõlblikud järgmiste ühekordsete ettenägematute kõrvalekallete korral säilitamistemperatuurist (2°C...8°C):

- 12 tundi temperatuuril kuni 30°C
- 72 tundi temperatuuril kuni -3°C

Avamata viaalid tuleb pärast temperatuurikõrvalekallet alati panna säilitamiseks tagasi külmkappi (2°C...8°C).

Temperatuurikõrvalekalde esinemine ei mõjuta avamata viaalide säilitamist pärast esimest avamist (esimene nõelatorge).

Avatud viaal

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul, kui seda säilitatakse temperatuuril kuni 30°C; või 48 tunni jooksul, kui säilitatakse külmkapis (2°C...8°C). Pärast selle aja möödumist tuleb ravim hävitada. Ärge pange ravimit tagasi külmkappi, kui seda on hoitud külmkapist väljas.

Alternatiivina võib avatud viaali säilitada külmkapis (2°C...8°C) maksimaalselt 48 tunni jooksul, kui see pannakse viivitamatult pärast iga nõelatorget tagasi külmkappi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb vaktsiini pärast avamist kohe ära kasutada. Kui vaktsiini ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitmeannuseline viaal

10-annuseline viaal

5 ml suspensiooni 10 annusega viaalis (I tüüpi läbipaistev klaas) koos punnkorgiga (elastomeerne, alumiiniumümbrisega). Iga viaal sisaldab 10 annust mahuga 0,5 ml. Pakendis on 10 mitmeannuselist viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemisjuhised ja manustamine

Vaktsiini peab käsitsema tervishoiutöötaja järgides aseptika nõudeid, et tagada iga annuse steriilsus.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast EXP.

Avamata mitmeannuselisi viaale tuleb hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Enne manustamist tuleb vaktsiini visuaalselt kontrollida sademe ilmnemise ja värvuse muutuse suhtes. Vaxzevria on värvitu kuni kergelt pruuni värvusega, selge kuni kergelt läbipaistmatu suspensioon. Ärge kasutage ravimit, kui suspensioon on värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge raputage! Ärge lahjendage suspensiooni!

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas teiste vaktsiinidega ega ravimitega.

Süstlasse tõmmatakse üks 0,5 ml vaktsiiniannus intramuskulaarseks süsteks, eelistatult õlavarre deltalihasesse. Kui võimalik, kasutage manustamiseks uut nõela.

On tavapärane, et pärast viimase annuse võtmist jääb viaali vedelikku. Üks viaal sisaldab liiga, et tagada 10 annuse (5 ml viaal) manustamine, iga annus 0,5 ml. Ärge liitke mitmesse viaali alles jäänud vaktsiini koguseid. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ravimi säilitamisel temperatuuril kuni 30°C tuleb ravim ära kasutada 6 tunni jooksul viaali avamise hetkest (esimene nõelatorge). Pärast selle aja möödumist tuleb ravim hävitada. Ärge pange ravimit tagasi külmkappi. Alternatiivina võib avatud viaali säilitada külmkapis (2°C...8°C) maksimaalselt 48 tunni jooksul tingimusel, et see pärast iga nõelatorget viivitamatult tagasi külmkappi pannakse.

Hävitamine

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Võimalikud lekked tuleb desinfitseerida adenoviiruse suhtes virutsiidsete ainetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1529/002 10 mitmeannuselise viaali (10 annust viaali kohta)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. jaanuar 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

07.03.2024

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.