

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vaxzevria™ suspensija injekcijām
COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Šie ir daudzdevu flakoni, un katrā flakonā ir 8 vai 10 devas pa 0,5 ml (skatīt 6.5. apakšpunktu).

Viena deva (0,5 ml) satur:

Šimpanzes adenovīrusu, kas kodē SARS-CoV-2 virsmas pīķa glikoproteīnu (ChAdOx1-S)*, ne mazāk par $2,5 \times 10^8$ infekciozās vienības (Inf.V)

*Iegūts ģenētiski modificētās cilvēka embrija nieru (*human embryonic kidney – HEK*) 293 šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Šī vakcīna satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra deva (0,5 ml) satur aptuveni 2 mg etanola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām (injekcija).

Suspensija ir bezkrāsaina līdz gaiši brūna, dzidra līdz mazliet duļķaina, ar pH 6,6.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vaxzevria ir paredzēta 18 gadus vecu un vecāku personu aktīvai imunizācijai, lai novērstu SARS-CoV-2 izraisītu saslimšanu ar COVID-19.

Šī vakcīna jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Personas vecumā no 18 gadiem un vecākas

Vaxzevria vakcinācijas kurss ietver divas atsevišķas 0,5 ml devas. Otrā deva jāievada 4-12 nedēļu (28-84 dienu) laikā pēc pirmās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par Vaxzevria un citu COVID-19 vakcīnu savstarpējo aizvietojamību, lai pabeigtu vakcinācijas kursu. Ja saņemta viena Vaxzevria deva, personai ir nepieciešams saņemt otru Vaxzevria devu, lai uzskatītu vakcinācijas kursu par pabeigtu.

Gados vecāku cilvēku populācija

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Skatīt arī 5.1. apakšpunktu.

Pediātriskā populācija

Vaxzevria drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (kuri jaunāki par 18 gadiem) līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Vaxzevria ir paredzēta tikai intramuskulārai injicēšanai, to ieteicams injicēt augšdelma deltveida muskulī.

Vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri, subkutāni vai intradermāli.

Vakcīnu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vienā šļircē ar citām vakcīnām vai zālēm.

Piesardzības pasākumus, kas jāveic pirms vakcīnas ievadīšanas, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ieteikumus par rīkošanos ar vakcīnu un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Personas, kurām pēc vakcinācijas ar Vaxzevria ir bijis trombozes ar trombocitopēniju sindroms (TTS) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Personas, kurām iepriekš novērotas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma epizodes (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietotās vakcīnas nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība un anafilakse

Ir ziņots par anafilakses gadījumiem. Vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai anafilaktiskas reakcijas gadījumā pēc vakcīnas ievadīšanas. Pēc vakcinācijas ir ieteikts veikt rūpīgu novērošanu vismaz 15 minūtes. Otru vakcīnas devu nedrīkst ievadīt tiem, kuriem pēc pirmās Vaxzevria devas ir bijusi anafilaktiska reakcija.

Ar trauksmi saistītas reakcijas

Saistībā ar vakcināciju ir iespējamās ar trauksmi saistītas reakcijas, tajā skaitā vazovagāla reakcija (sinkope), hiperventilācija vai ar stresu saistītas reakcijas, kā psihogēna atbildes reakcija uz injekciju ar adatu. Ir svarīgi veikt piesardzības pasākumus, lai izvairītos no ģībšanas izraisītiem ievainojumiem.

Vienlaicīga slimība

Vakcinācija ir jāatliek, ja ir smaga akūta febrila slimība vai akūta infekcija. Tomēr, nelielas infekcijas un/vai neliels drudzis nav iemesls vakcinācijas atlikšanai

Asinsreces traucējumi

- **Trombozes ar trombocitopēniju sindroms:** pēc vakcinācijas ar Vaxzevria ļoti reti ir novērots trombozes ar trombocitopēniju sindroms (TTS), dažos gadījumos kopā ar asiņošanu. Tas ietver smagus gadījumus, kas izpaužas kā vēnu tromboze, ieskaitot neparastās vietās, piemēram, smadzeņu vēnu sinusa tromboze, vēdera dobuma vēnu tromboze, kā arī artēriju tromboze, vienlaikus ar trombocitopēniju. Dažos gadījumos iznākums bijis letāls. Lielākā daļa šo gadījumu radās pirmajās trīs nedēļās pēc vakcinācijas. TTS nepieciešama specializēta klīniskā pārvaldība. Lai diagnosticētu un ārstētu šo stāvokli, veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstošas vadlīnijas un/vai jākonsultējas ar speciālistiem (piemēram, hematologiem, koagulācijas speciālistiem).
- **Cerebrovaskulāro vēnu un sinusa tromboze:** pēc vakcinācijas ar Vaxzevria ļoti reti novēroti cerebrovaskulāro vēnu un sinusa trombozes gadījumi bez trombocitopēnijas. Dažos gadījumos iznākums bija letāls. Lielākā daļa šo gadījumu radās pirmo četru nedēļu laikā pēc vakcinācijas. Šī informācija jāņem vērā personām ar paaugstinātu cerebrovaskulāro vēnu un sinusa trombozes risku. Šiem gadījumiem var būt nepieciešama atšķirīga ārstēšanas pieeja nekā TTS, un veselības aprūpes speciālistiem ir jāievēro atbilstošas vadlīnijas.
- **Trombocitopēnija:** pēc Vaxzevria lietošanas, parasti pirmo četru nedēļu laikā pēc vakcinācijas, ir ziņots par trombocitopēnijas, tostarp imūnās trombocitopēnijas (ITP), gadījumiem. Ļoti reti tie bija ar ļoti zemu trombocītu līmeni ($< 20\,000/\mu\text{l}$) un/vai bija saistīti ar asiņošanu. Daži no šiem gadījumiem tika novēroti cilvēkiem ar imūno trombocitopēniju anamnēzē. Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Ja personai anamnēzē ir trombocitopēniski traucējumi, piemēram, imūnā trombocitopēnija, pirms vakcīnas ievadīšanas jāizvērtē zema trombocītu līmeņa attīstības risks un pēc vakcinācijas ieteicams kontrolēt trombocītu līmeni.

Veselības aprūpes speciālistiem jābūt modriem attiecībā uz tromboembolijas un/vai trombocitopēnijas pazīmēm un simptomiem. Vakcinētajām personām jānorāda, ka gadījumā, ja pēc vakcinācijas rodas tādi simptomi kā elpas trūkums, sāpes krūtīs, kāju pietūkums, sāpes kājās, pastāvīgas sāpes vēderā, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Turklāt, ja pēc vakcinācijas rodas neiroloģiski simptomi, tostarp stipras vai pastāvīgas galvassāpes, neskaidra redze, apjukums vai krampji, vai ja pēc dažām dienām pacientam rodas spontāna asiņošana, asinsizplūdumi ādā (petehijas) ārpus vakcinācijas vietas, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības.

Personas, kurām trīs nedēļu laikā pēc vakcinācijas ar Vaxzevria diagnosticēta trombocitopēnija, aktīvi jāpārbauda, vai nav trombozes pazīmju. Līdzīgi, personām, kurām trīs nedēļu laikā pēc vakcinācijas ir tromboze, jānovērtē trombocitopēnija.

Intramuskulāras ievadīšanas asiņošanas risks

Tāpat kā ar citām intramuskulārām injekcijām, vakcīna jālieto ar piesardzību personām, kuras saņem antikoagulantu terapiju, vai personām ar trombocitopēniju vai ar jebkādiem koagulācijas traucējumiem (piemēram, hemofiliju), jo šīm personām pēc intramuskulāras ievadīšanas iespējama asiņošana vai zilumu rašanās.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Pirmo dienu laikā pēc vakcinācijas ar Vaxzevria ziņots par ļoti retiem kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma (KPCS) gadījumiem. Dažos gadījumos bija acīmredzama KPCS anamnēze. Ziņots par letālu iznākumu. KPCS ir rets traucējums, kam raksturīgas akūtas tūskas epizodes, kas galvenokārt skar ekstremitātes, hipotensija, hemokoncentrācija un hipoalbuminēmija. Pacientus ar akūtu KPCS epizodi pēc vakcinācijas nepieciešams ātri atpazīt un ārstēt. Parasti nepieciešama intensīva atbalstoša terapija. Ar šo vakcīnu nedrīkst vakcinēt cilvēkus, kuriem anamnēzē ir bijis KPCS. Skatīt arī 4.3. apakšpunktu.

Neiroloģiski notikumi

Pēc vakcinācijas ar Vaxzevria ļoti reti ziņots par Gijēna-Barē sindromu (GBS). Veselības aprūpes speciālistiem jābūt modriem par GBS pazīmēm un simptomiem, lai nodrošinātu pareizu diagnozi un uzsāktu atbilstošu atbalstošu aprūpi un ārstēšanu, un izslēgtu citus cēloņus.

Personas ar imūnās sistēmas traucējumiem

Vakcīnas efektivitāte, drošums un imunogenitāte nav izvērtēta personām ar imūnās sistēmas traucējumiem, tajā skaitā personām, kuras saņem imūnsupresīvu terapiju. Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem Vaxzevria efektivitāte var būt mazāka.

Aizsardzības ilgums

Vakcīnas nodrošinātais aizsardzības ilgums nav zināms, jo to vēl nosaka pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos.

Vakcīnas efektivitātes ierobežojumi

Aizsargājošā ietekme sākas aptuveni 3 nedēļas pēc pirmās Vaxzevria vakcīnas devas. Aizsardzība var nebūt pilnīga līdz 15 dienām pēc otrās vakcīnas devas. Tāpat kā jebkuras citas vakcīnas gadījumā, vakcinācija ar Vaxzevria var nenodrošināt aizsardzību visiem vakcīnas saņēmējiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Etanols

Šīs zāles satur 2 mg alkohola (etanola) 0,5 ml devā. Nelielais alkohola daudzums vakcīnā neizraisīs manāmu ietekmi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vaxzevria vienlaicīga ievadīšana kopā ar citām vakcīnām nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieredze par Vaxzevria lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežota.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vaxzevria ievadīšanu grūtniecības laikā ir jāapsver vienīgi gadījumos, kad sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku mātei un auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Vaxzevria izdalās mātes pienā.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota anti-SARS-CoV-2 S antivielu pārnese no peļu mātītēm uz mazuļiem laktācijas rezultātā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz fertilitāti (skatīt 5.3.apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vaxzevria neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā minētajām nevēlamajām blakusparādībām var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vaxzevria vispārējais drošums ir noteikts, pamatojoties uz četros klīniskos 1./2., 2./3. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos, kas veikti Lielbritānijā, Brazīlijā un Dienvidāfrikā, kā arī pamatojoties uz ASV, Peru un Čīlē notikušā klīniskā 3. fāzes papildpētījumā iegūto apvienoto datu analīzi. Analīzes laikā kopumā bija randomizēti 56 124 dalībnieki vecumā no 18 gadiem, un no šiem dalībniekiem 33 869 bija saņēmuši vismaz vienu Vaxzevria devu, un 31 217 dalībnieki bija saņēmuši abas Vaxzevria devas.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir jutīgums injekcijas vietā (68 %), sāpes injekcijas vietā (58 %), galvassāpes (53 %), stiprs nogurums (53 %), mialģija (44 %), savārgums (44 %), pireksija (ieskaitot drudža sajūtu [33 %] un drudzi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [8%]), drebuļi (32 %), artralģija (27 %) un slikta dūša (22 %). Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas un parasti izzuda dažu dienu laikā pēc vakcinācijas.

Ļoti retos gadījumos pēc vakcīnas reģistrēšanas ir ziņots par trombozes ar trombocitopēniju sindromu, kas radies pirmajās trijās nedēļās pēc vakcinācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc vakcinācijas ar Vaxzevria vienlaikus var rasties vairākas nevēlamas blakusparādības (piemēram, mialģija / artralģija, galvassāpes, drebuļi, pireksija un savārgums).

Salīdzinot ar pirmo devu, nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēc otrās devas ievadīšanas, bija vieglākas un retākas.

Reaktogenitāte kopumā bija vieglāka un par to tika ziņots retāk pētīto gadus vecāko cilvēku (≥ 65 gadus veciem) populācijā.

Sākotnēji drošuma profils bija vienāds visiem dalībniekiem ar iepriekš pierādītu SARS-CoV-2 infekciju vai bez tās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk aprakstītais drošuma profils pamatojas uz piecu klīnisko pētījumu datu analīzi par vismaz 18 gadus veciem pacientiem (apvienotie dati, kas iegūti četros Lielbritānijā, Brazīlijā un Dienvidāfrikā notikušos klīniskajos pētījumos, kā arī vienā ASV, Peru un Čīlē notikušā klīniskajā pētījumā) un datiem, kas iegūti pēcreģistrācijas periodā.

Zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasēm (OSK). Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem); katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam – nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības

MedDRA OSK	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija ^a
	Retāk	Limfadenopātija
	Nav zināms	Imūnā trombocitopēnija ^b
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Anafilakse Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Retāk	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Retāk	Reibonis Miegainība Letarģija
	Reti	Sejas muskuļu paralīze ^d
	Ļoti reti	Gijēna-Barē sindroms
Asinsrites traucējumi	Ļoti reti	Trombozes ar trombocitopēniju sindroms ^{*e}
	Nav zināmi	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms Cerebrovaskulāro vēnu un sinusu tromboze ^b
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Bieži	Vemšana Caureja
	Retāk	Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Hiperhidroze Nieve Izsitumi Nātrene
	Nav zināmi	Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija Artralģija
	Bieži	Sāpes ekstremitātēs
	Retāk	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Jūtīgums injekcijas vietā, sāpes, siltuma sajūta, nieze, asinsizplūdums ^f , stiprs nogurums, savārgums, drudzis sajūta, drebuļi
	Bieži	Pietūkums injekcijas vietā, apsārtums, drudzis ^g , gripai līdzīga slimība, astēnija

^a Klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par pārejošu, vieglu trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

^b Ziņots par gadījumiem pēcreģistrācijas periodā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

^c Galvassāpes, kas izpaužas arī kā migrēna (retāk).

^d Pamatojoties uz ASV, Peru un Čīlē notikušā klīniskā pētījuma rezultātiem. Līdz 2021. gada 5. martam notikušo drošuma novērojumu laikā ir ziņots, ka pieciem dalībniekiem no Vaxzevria grupas ir bijusi sejas paralīze jeb parēze, un ka tā ir radusies 8 un 15 dienas pēc pirmās devas ievadīšanas un 4, 17 un 25 dienas pēc otrās devas ievadīšanas. Ziņots, ka neviens no šiem gadījumiem nav bijis nopietns. Par placebo grupā novērotiem sejas paralīzes gadījumiem nav ziņots.

^e Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ļoti reti smagiem trombozes ar trombocitopēniju sindroma gadījumiem. Starp tiem ir bijuši venozas trombozes gadījumi, piemēram, galvas smadzeņu vēnu sinusa tromboze, iekšējo orgānu vēnu tromboze, kā arī artēriju tromboze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

^f Asinsizplūdums injekcijas vietā, ietver hematomu injekcijas vietā (retāk).

^g Drudzis ar temperatūru ≥ 38 °C.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām,

Zāļu valsts aģentūra
Jersikas iela 15
Rīga, LV 1003
Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

un norādīt vakcīnas partijas/sērijas numuru, ja pieejams.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas ārstēšanas Vaxzevria pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā persona ir jāuzrauga un tai jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, citas vīrusu vakcīnas, ATĶ kods: J07BX03

Darbības mehānisms

Vaxzevria ir monovalenta vakcīna, kas sastāv no viena rekombinanta šimpanzes adenovīrusa (ChAdOx1) vektora bez replikācijas spējas, kas kodē SARS-CoV-2 S glikoproteīnu. Vakcīnā esošais SARS-CoV-2 S imunogēns tiek ekspresēts trimeriskajā pirmsfūzijas konformācijā; kodēšanas secība nav modificēta, lai stabilizētu ekspresēto S-proteīnu pirmsfūzijas konformācijā. Pēc ievadīšanas notiek lokāla SARS-CoV-2 S glikoproteīna ekspresija, kas stimulē neitralizējošu antivielu veidošanos un celulāras imūnreakcijas, kas var veicināt aizsardzību pret COVID-19.

Klīniskā efektivitāte

Pētījuma D8110C00001 datu analīze

Vaxzevria klīniskā efektivitāte ir vērtēta, pamatojoties uz randomizēta dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta ASV, Peru un Čīlē notikuša 3. fāzes pētījuma D8110C00001 datu analīzi. No pētījuma tika izslēgti dalībnieki ar smagām un/vai nekontrolētām sirds-asinsvadu, kuņģa-zarnu trakta, aknu, nieru, endokrīnās sistēmas/metaboliskām vai neiroloģiskām slimībām, kā arī personas ar smagu imūnsupresiju, grūtnieces un dalībnieki ar apstiprinātu SARS-CoV-2 infekciju anamnēzē. Visus dalībniekus plānots novērot līdz 12 mēnešiem, lai būtu iespējams vērtēt efektivitāti pret COVID-19 slimību.

Dalībnieki vecumā no 18 gadiem 1. un 29. dienā (–3 līdz +7 dienas) intramuskulāras injekcijas veidā saņēma kopā divas Vaxzevria devas (5×10^{10} vīrusu daļiņas katrā devā, kas atbilst ne mazāk par $2,5 \times 10^8$ infekciozajām vienībām; n=17 662) vai fizioloģiskā šķīduma placebo (n = 8550). Laika mediāna starp devu ievadīšanu bija 29 dienas, un lielākā daļa dalībnieku (95,7 % Vaxzevria grupā un 95,3 % placebo grupā) otro devu saņēma ≥ 26 līdz ≤ 36 dienas pēc pirmās devas ievadīšanas.

Vaxzevria un placebo grupā sākotnējie demogrāfiskie rādītāji bija ļoti līdzīgi. No Vaxzevria saņēmušajiem dalībniekiem 79,1 % bija 18–64 gadus veci (20,9 % bija 65 gadus veci vai vecāki), un 43,8 % pētāmo personu bija sievietes. No randomizētajiem dalībniekiem 79,3 % bija baltās rases pārstāvji, 7,9 % bija melnās rases pārstāvji, 4,2 % bija aziāti, un 4,2 % bija Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji. 10 376 dalībniekiem (58,8 %) bija vismaz viena jau esoša blakusslimība, kas definēta kā hroniska nieru slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, vājāka imūnsistēmas darbība norobežota orgāna transplantācijas dēļ, aptaukošanās anamnēzē (KMI > 30), nopietnas sirds patoloģijas, sirpjveida šūnu slimība, 1. vai 2. tipa cukura diabēts, astma, demence, galvas smadzeņu asinsvadu slimības, cistiska fibroze, augsts asinsspiediens, aknu slimība, plaušu fibroze, talasēmija vai smēķēšana anamnēzē. Analīzes laikā novērošanas laika mediāna pēc otrās devas ievadīšanas bija 61 diena.

COVID-19 gadījumu galīgo apstiprinājumu sniedza izvērtēšanas komiteja. Vakcīnas kopējā efektivitāte un efektivitāte galvenajās vecumu grupās ir parādīta 2. tabulā.

2. tabula. Pētījumā D8110C00001 novērotā Vaxzevria efektivitāte pret simptomātisku COVID-19 slimību

	Vaxzevria			Placebo			Vakcīnas % efektivitāte (95 % TI) ^b
	N	COVID-19 gadījumu skaits ^a , n (%)	COVID-19 sastopamība 1000 personādos	N	COVID-19 gadījumu skaits ^a , n (%)	COVID-19 sastopamība 1000 personādos	
Kopā (≥ 18 gadus veciem dalībniekiem)	17 662	73 (0,4)	35,69	8 550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3–80,5)
18–64 gadus veciem dalībniekiem	13 966	68 (0,5)	40,47	6 738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4–79,9)
≥ 65 gadus veciem dalībniekiem	3 696	5 (0,1)	13,69	1812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2–94,1)

N – katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits; n – to pētāmo personu skaits, kurām ir apstiprināts notikums; TI – ticamības intervāls.

^a Simptomātiskas COVID-19 infekcijas apstiprināšanai saskaņā ar protokolā definēto ir nepieciešams pozitīvas reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakcijas (*RT-PCR*) rezultāts un vismaz viena ar elpceļiem saistīta slimības pazīme vai simptoms vai vismaz divas citas sistēmiskas pazīmes vai simptomi.

^b Ticamības intervāli nav pielāgoti vairākiem salīdzinājumiem.

Smaga vai kritiska simptomātiska COVID-19 slimība tika novērtēta kā sekundārais mērķa kritērijs. Ziņots, kas starp visām protokolā definētās kopas pētāmajām personām vakcīnas grupā nav bijuši smagas vai kritiskas simptomātiskas COVID-19 izraisītas slimības gadījumi, bet placebo grupā ir bijuši astoņi šādi gadījumi. Bija deviņi hospitalizācijas gadījumi, astoņi gadījumi, kad bija apstiprināta smaga vai kritiska simptomātiska COVID-19 slimība, un viens papildu gadījums vakcīnas grupā. Vairumā gadījumu smaga vai kritiska simptomātiska COVID-19 slimība atbilda tikai smagas slimības skābekļa piesātinājuma (SpO_2) kritērijam (≤ 93 % iekšelpu gaisā).

Personām neatkarīgi no tā, vai viņām ir vai nav bijusi SARS-CoV-2 infekcija, vakcīnas Vaxzevria efektivitāte ≥ 15 dienas pēc otrās devas saņemšanas bija 73,7 % (95 % TI: 63,1; 80,1); 76 (0,4 %) salīdzinot ar 135 (1,5 %) COVID-19 slimības gadījumi attiecīgi Vaxzevria (n = 18 563) un placebo grupā (n = 9031).

Vaxzevria saņēmēšajiem dalībniekiem ar vienu vai vairākām blakusslimībām ≥ 15 dienas pēc otrās devas saņemšanas efektivitāte bija 75,2 % (95 % TI: 64,2; 82,9), un dalībniekiem bez blakusslimībām vakcīnas efektivitāte bija 71,8 % (95 % TI: 55,5; 82,1).

COV002 un COV003 apvienoto datu analīze

Vaxzevria klīniskā efektivitāte ir vērtēta, pamatojoties uz divu aizvien notiekošu randomizētu, maskētu, kontrolētu pētījumu apvienoto datu analīzi: 2./3. fāzes pētījums COV002 pieaugušajiem ≥ 18 gadus veciem (tai skaitā gados vecākiem cilvēkiem) Lielbritānijā un 3. fāzes pētījums COV003 pieaugušajiem ≥ 18 gadus veciem (tai skaitā gados veciem cilvēkiem) Brazīlijā. Pētījumos netika

iekļauti dalībnieki ar smagu un/vai nekontrolētu kardiovaskulāru, gastrointestinālu, aknu, nieru, endokrīnu/vielmaiņas slimību un neiroloģiskām slimībām, kā arī personas ar smagu imūnās sistēmas nomākumu, grūtnieces un dalībnieki ar iepriekš pierādītu SARS-CoV-2 infekciju. Gripas vakcīnas var ievadīt 7 dienas pirms vai pēc jebkuras Vaxzevria devas. Visus dalībniekus plānots novērot 12 mēnešus, lai varētu novērtēt vakcīnas drošumu un iedarbīgumu pret COVID-19 slimību.

Efektivitātes apvienotajā analīzē ≥ 18 gadus veci dalībnieki saņēma divas Vaxzevria (5×10^{10} virālās daļiņas devā, kas atbilst ne mazāk par $2,5 \times 10^8$ infekciozajām vienībām) (N=6106) vai kontroles vakcīnas (meningokoku vakcīnas vai fizioloģiskā šķīduma) (N=6090) devas i.m. injekcijas veidā.

Ar loģistiku saistītu ierobežojumu dēļ starplaiks starp 1. un 2. devas ievadīšanu bija 3–23 nedēļas (21 līdz 159 dienas), no kuriem 86,1% dalībnieku saņēma 2 devas ar starplaiku no 4 līdz 12 nedēļām (28 līdz 84 dienām).

Sākotnējais demogrāfiskais raksturojums Vaxzevria un kontroles terapijas grupās bija labi līdzsvarots. Apvienotajā analīzē to dalībnieku grupā, kuri saņēma Vaxzevria, ar devas intervālu 4 līdz 12 nedēļas, 87,0 % dalībnieku bija 18–64 gadus veci (13,0 % dalībnieku bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 2,8 % dalībnieku bija 75 gadus veci vai vecāki); 55,1 % pētāmo personu bija sievietes; 76,2 % bija baltās rases pārstāvji, 6,4% bija melnās rases pārstāvji un 3,4 % bija aziāti. Pavisam 2068 (39,3 %) dalībniekiem bija vismaz viena vienlaicīga slimība (definēta kā $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, kardiovaskulāri traucējumi, elpceļu slimība vai cukura diabēts). Analīzes laikā novērošanas laika mediāna pēc 2. devas bija 78 dienas.

COVID-19 gadījumu galīgo apstiprinājumu sniedza izvērtēšanas komiteja, kura arī noteica slimības smaguma pakāpi saskaņā ar PVO klīniskās progresēšanas skalu. Pavisam 218 dalībniekam ≥ 15 dienas pēc otrās devas ievadīšanas bija radusies SARS-CoV-2 izraisīta virusoloģiski apstiprināta COVID-19 slimība ar vismaz vienu COVID-19 simptomu (objektīvi konstatējams drudzis (definēts kā ķermeņa temperatūra $\geq 37,8 \text{ }^\circ\text{C}$), klepus, elpas trūkums, anosmija vai ageizija) un nebija pierādījumu par iepriekšēju SARS-CoV-2 infekciju. Salīdzinājumā ar kontroles vakcīnu Vaxzevria būtiski samazināja saslimstību ar COVID-19 (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Vaxzevria efektivitāte pret COVID-19^a pētījumos COV002 un COV003

Populācija	Vaxzevria		Kontrole		Vakcīnas efektivitāte, % (95% TI)
	N	COVID-19 gadījumu skaits ^b , n (%)	N	COVID-19 gadījumu skaits ^b , n (%)	
Reģistrētā shēma					
4-12 nedēļas (28 līdz 84 dienas)	5258	64 (1,2)	5210	154 (3,0)	59,5 (45,8, 69,7)

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits; n = tādu pētāmo personu skaits, kurām apstiprināts notikums; TI = ticamības intervāls.

^a Efektivitātes mērķa kritērijs bija apstiprināti COVID-19 gadījumi pētāmām personām no 18 gadu vecuma un vecākām, kuras pētījuma sākumā bija seronegatīvas, kuras bija saņēmušas 2 devas un piedalījās pētījumā ≥ 15 dienas pēc otrās devas ievadīšanas.

^b TI nav pielāgots vairākiem salīdzinājumiem

Vakcīnu efektivitāte iepriekš noteiktā analīzē bija 62,6% (95% TI: 50,9; 71,5) dalībniekiem, kuri saņēma divas ieteicamās devas ar jebkuru devu intervālu (sākot no 3 līdz 23 nedēļām).

Attiecībā uz COVID-19 saistītu hospitalizācijas gadījumu skaitu (slimības smaguma pakāpe atbilstoši PVO kritērijiem ≥ 4) starp dalībniekiem, kuri saņēma divas Vaxzevria devas (≥ 15 dienas pēc 2. devas), bija 0 (0,0 %; N=5258) ar COVID-19 saistītu hospitalizācijas gadījumu, salīdzinot ar 8 gadījumiem (0,2 %; N=5210) kontroles grupā, ieskaitot vienu nopietnu gadījumu (slimības smaguma pakāpe atbilstoši PVO kritērijiem ≥ 6), kontroles grupā. Vērtējot visus dalībniekus, kuri saņēma vismaz vienu devu, sākot ar 22. dienu pēc 1. devas ievadīšanas, gadījumu skaits, kad dalībnieks hospitalizēts

COVID-19 dēļ, bija 0 (0,0 %, N=8032) dalībniekiem, kuri saņēma Vaxzevria salīdzinājumā ar 14 gadījumiem (0,2%, N=8026), ieskaitot vienu nāves gadījumu, kontroles grupā.

Dalībniekiem ar vienu vai vairākām vienlaicīgām slimībām vakcīnas efektivitāte bija 58,3% (95% TI: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) salīdzinājumā ar 60 (2,9%) COVID-19 saslimšanas gadījumu attiecīgi Vaxzevria (N=2068) un kontroles vakcīnas (N=2040) lietošanas gadījumā; šī efektivitāte bija līdzīga kopējā populācijā novērotai vakcīnas efektivitātei.

Pierādījumi liecina, ka aizsardzība sākas apmēram 3 nedēļas pēc pirmās vakcīnas devas. Otrā deva jāievada 4 līdz 12 nedēļu intervālā pēc pirmās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāku cilvēku populācija

Pētījumā D8110C00001 tika vērtēta Vaxzevria efektivitāte 5508 vismaz 65 gadus vecām pētāmajām personām, no kurām 3696 saņēma Vaxzevria un 1812 saņēma placebo. Vaxzevria efektivitāte gados vecākām (≥ 65 gadus vecām) un gados jaunākām (18–64 gadus vecām) pētāmajām personām bija līdzīga.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Vaxzevria COVID-19 profilaksei vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šī vakcīna ir reģistrēta "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šo vakcīnu. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauno informāciju par šo vakcīnu un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar pelēm, Vaxzevria intramuskulārā ievadīšana bija labi panesama. Injekcijas vietas un blakus esošā sēžas nerva zemādas audos un skeleta muskuļos tika novērots labvēlīgs jauktu un/vai mononukleāro šūnu iekaisums, kas atbilst sagaidāmajām atradēm pēc vakcīnu intramuskulāras injekcijas. Netika konstatētas atrades injekcijas vietā vai sēžas nervā pēc atlabšanas perioda, kas norāda uz pilnīgu atlabšanu no Vaxzevria radītā iekaisuma.

Genotoksicitāte/Kancerogenitāte

Genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Vakcīnas sastāvdaļām nav zināma genotoksiska potenciāla.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumā Vaxzevria neizraisīja maternālo vai attīstības toksicitāti pēc iedarbības uz māti pirms pārošanās vai grūsnības vai laktācijas periodā. Šajā pētījumā notika vakcīnas izraisīto nosakāmo anti-SARS-CoV-2 S-glikoproteīna antivielu pārnese no mātes uz augļiem un mazuļiem, kas attiecīgi norāda uz pārnesi caur placentu un laktācijas procesā. Nav pieejami dati par Vaxzevria vakcīnas izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-Histidīns
L-Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Magnija hlorīda heksahidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Etanols
Saharoze
Nātrijs hlorīds
Dinātrijs edetāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Vakcīnu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai atšķaidīt.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

6 mēneši, uzglabājot ledusskapī (2°C – 8°C).

Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistu vadīšanai tikai neparedzētas īslaicīgas temperatūras novirzes gadījumā. Tas nav ieteicamais uzglabāšanas vai piegādes nosacījums.

Neatvērtu flakonu glabāšanas laiks ietver šādas neparedzētas novirzes no ledusskapja temperatūras (2°C – 8°C) uz vienu periodu:

- 12 stundas līdz 30°C
- 72 stundas līdz -3°C

Neatvērti flakoni pēc temperatūras maiņas vienmēr jāievieto ledusskapī (2°C – 8°C).

Neatvērtu flakonu temperatūras novirzes neietekmē flakonu uzglabāšanu pēc pirmās atvēršanas (pirmā flakona aizbāžņa caurduršana ar adatu).

Atvērts flakons

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30°C, un 48 stundas, uzglabājot ledusskapī (2°C - 8°C). Pēc šī laika flakons jāiznīcina. Pēc uzglabāšanas ārpus ledusskapja neievietojiet to atpakaļ ledusskapī.

Alternatīvi atvērtu flakonu var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 48 stundas, ja tas pēc katras caurduršanas nekavējoties tiek ievietots ledusskapī.

No mikrobioloģiskā viedokļa vakcīna ir jāizlieto nekavējoties pēc tās pirmās atvēršanas. Ja vakcīna netiek nekavējoties izlietota, tās uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā ir lietotāja atbildība.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šīs vakcīnas iepakojuma pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Daudzdevu flakons

8 devu flakons

4 ml suspensija 8 devu flakonā (caurspīdīgs 1. klases stikls) ar aizbāzni (elastomērs ar alumīnija pārklājumu). Katrā flakonā ir 8 devas pa 0,5 ml. Iepakojumos pa 10 daudzdevu flakoniem.

10 devu flakons

5 ml suspensija 10 devu flakonā (caurspīdīgs 1. klases stikls) ar aizbāzni (elastomērs ar alumīnija pārklājumu). Katrā flakonā ir 10 devas pa 0,5 ml. Iepakojumos pa 10 daudzdevu flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par rīkošanos un ievadīšanu

Lai nodrošinātu visu devu sterilitāti, ar šo vakcīnu drīkst rīkoties tikai veselības aprūpes speciālists, izmantojot aseptikas tehniku.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts daudzdevu flakons jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai vakcīna nesatur daļiņas un vai nav mainījusies tās krāsa. Vaxzevria ir bezkrāsaina līdz gaiši brūna, dzidra līdz mazliet duļķaina suspensija. Ja suspensija ir mainījusi krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas, iznīciniet flakonu. Nekratīt. Neatšķaidīt suspensiju.

Vakcīnu nedrīkst sajaukt vienā šļircē ar citām vakcīnām vai zālēm.

Vaxzevria vakcinācijas kurss ietver divas atsevišķas 0,5 ml devas. Otrā deva jāievada 4 līdz 12 nedēļu laikā pēc pirmās devas. Personām, kas saņēmušas pirmo Vaxzevria devu, vakcinācijas kursa pabeigšanai jāsaņem otrā vakcīnas deva.

Katru vakcīnas devu 0,5 ml jāievelk šļircē un jāievada intramuskulāri, vēlams augšdelma deltveida muskulī. Ja iespējams, vakcīnas ievadīšanai izmantot jaunu adatu.

Pēc pēdējās devas izvilkšanas ir normāli, ja flakonā paliek šķidrums. Katrā flakonā ir iekļauts papildu vakcīnas tilpums, lai nodrošinātu, ka var ievadīt 8 (4 ml flakons) vai 10 (5 ml flakons) devas pa 0,5 ml. Neapvienojiet atlikušo vakcīnas daudzumu no vairākiem flakoniem. Iznīciniet neizlietotās vakcīnas.

Kopš flakona atvēršanas (pirmās caurduršanas), izlietot 6 stundu laikā, uzglabājot temperatūrā līdz 30°C, izlietot 6 stundu laikā. Pēc šī laika flakons jāiznīcina. Neievietojiet to atpakaļ ledusskapī.

Alternatīvi atvērtu flakonu var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 48 stundas, ja tas pēc katras caurduršanas nekavējoties tiek ievietots ledusskapī.

Iznīcināšana

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem norādījumiem par farmaceitiskajiem atkritumiem. Potenciālas izšķakstīšanās gadījumā jāveic dezinfekcija ar virīcīdajiem līdzekļiem, kas darbojas pret adenovīrusu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1529/001 10 daudzdevu flakoni (8 devas vienā flakonā)
EU/1/21/1529/002 10 daudzdevu flakoni (10 devas vienā flakonā)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 29. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 9. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2021

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.