

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxzevria™ suspensie voor injectie
COVID-19-vaccin (ChAdOx1-S [recombinant])

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit zijn injectieflacons voor meervoudige dosering die 8 of 10 doses van 0,5 ml per injectieflacon bevatten (zie rubriek 6.5).

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

Chimpansee-adenovirus coderend voor de spike-glycoproteïne (ChAdOx1-S) van SARS-CoV-2*, niet minder dan $2,5 \times 10^8$ infectieuze eenheden (Inf.U).

*Geproduceerd in genetisch gemodificeerde menselijke embryonale 293-niercellen (human embryonic kidney, HEK) en door recombinant-DNA-technologie.

Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's, genetically modified organisms).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 2 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectie).

De suspensie is kleurloos tot lichtbruin, helder tot licht opalescent met een pH van 6,6.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vaxzevria is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 18 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2.

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 18 jaar of ouder

Het vaccinatieschema met Vaxzevria bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml. De tweede dosis moet worden toegediend tussen de 4 en 12 weken (28 tot 84 dagen) na de eerste dosis (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitwisselbaarheid van Vaxzevria met andere COVID-19-vaccins om het vaccinatieschema te voltooien. Personen die de eerste dosis van Vaxzevria hebben

ontvangen, dienen ook de tweede dosis van Vaxzevria te krijgen om het vaccinatieschema te voltooien.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig. Zie ook rubriek 5.1.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vaxzevria bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Vaxzevria is uitsluitend bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.

Injecteer het vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal.

Het vaccin mag niet gemengd worden in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen.

Voor voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voordat het vaccin wordt toegediend, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over hanteren en verwijderen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Personen die het trombose met trombocytopeniesyndroom (TTS) ondervonden na vaccinatie met Vaxzevria (zie rubriek 4.2).

Personen die eerder episoden van capillairleksyndroom hebben gehad (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Gevallen van anafylaxie zijn gemeld. Medisch toezicht en een gepaste medische behandeling dienen steeds aanwezig te zijn voor het geval dat zich een anafylactisch voorval voordoet na toediening van het vaccin. Nauwlettende observatie na vaccinatie gedurende tenminste 15 minuten wordt aanbevolen. Een tweede dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na de eerste dosis van Vaxzevria.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen optreden in verband met vaccinatie als psychogene reactie op de injectie van de naald. Het is belangrijk dat voorzorgsmaatregelen zijn getroffen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen met een acute infectie of acute ernstige ziekte gepaard gaande met koorts. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

Coagulatieaandoeningen

- **Trombose met trombocytopeniesyndroom:** Trombose met trombocytopeniesyndroom (TTS), in sommige gevallen vergezeld van bloedingen, werd zeer zelden waargenomen na vaccinatie met Vaxzevria. Dit omvat ernstige gevallen die zich voordoen als veneuze trombose, waaronder op ongebruikelijke plaatsen zoals cerebrale veneuze sinustrombose, splanchnische veneuze trombose, evenals arteriële trombose, gelijktijdig met trombocytopenie. Sommige gevallen hadden een fatale afloop. Het merendeel van deze gevallen trad op binnen 3 weken na vaccinatie. TTS vereist een gespecialiseerde klinische aanpak. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de richtlijnen die van toepassing zijn te raadplegen en/of specialisten te consulteren (bijv. hematologen, specialisten in stollingsstoornissen) om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.
- **Cerebrovasculaire veneuze en sinustrombose:** Zeer zelden zijn gevallen van cerebrovasculaire veneuze en sinustrombose zonder trombocytopenie gezien na vaccinatie met Vaxzevria. Sommige gevallen hadden een fatale afloop. Het merendeel van deze gevallen trad op binnen 4 weken na vaccinatie. Deze informatie dient in overweging te worden genomen bij personen met een verhoogd risico op cerebrovasculaire veneuze en sinustrombose. Deze voorvallen kunnen een andere behandeling nodig hebben dan TTS en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de toepasselijke richtlijnen te raadplegen.
- **Trombocytopenie:** Na toediening van Vaxzevria zijn gevallen van trombocytopenie, waaronder immuuntrombocytopenie (ITP), gemeld, doorgaans binnen de eerste vier weken na vaccinatie. In zeer zeldzame gevallen trad hierbij een sterke daling van het aantal bloedplaatjes op (<20.000 per μ l) en/of gingen ze gepaard met bloedingen. Sommige van deze gevallen deden zich voor bij personen met een voorgeschiedenis van immuuntrombocytopenie. Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld. Bij personen met een voorgeschiedenis van een trombocytopenische stoornis, zoals immuuntrombocytopenie, moet het risico van een sterke daling van het aantal bloedplaatjes worden overwogen vóór toediening van het vaccin en wordt bloedplaatjescontrole na vaccinatie aanbevolen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van trombo-embolie en/of trombocytopenie. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij na vaccinatie symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van de benen, pijn in de benen en aanhoudende buikpijn. Bovendien moet iedereen met neurologische symptomen, waaronder ernstige of aanhoudende hoofdpijn, wazig zien, verwardheid of convulsies na vaccinatie, en iedereen die na een paar dagen spontane bloedingen of blauwe plekken (petechiae) op de huid krijgt buiten de plaats van vaccinatie, onmiddellijk medische hulp inroepen.

Personen die gediagnosticeerd zijn met trombocytopenie binnen 3 weken na vaccinatie met Vaxzevria, moeten actief worden onderzocht op tekenen van trombose. Evenzo moeten personen bij wie binnen 3 weken na vaccinatie trombose optreedt, worden onderzocht op trombocytopenie.

Risico op bloedingen bij intramusculaire toediening

Zoals bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen die anticoagulantia gebruiken of bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen bloedingen of blauwe plekken kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

Capillairleksyndroom

Zeer zeldzame gevallen van capillairleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Vaxzevria. In een aantal van de gevallen was sprake van een voorgeschiedenis van CLS. Er is een fatale afloop gemeld. CLS is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door acute episoden van oedeem (vooral in armen en benen) met hypotensie, hemoconcentratie en hypoalbuminemie. Patiënten met een acute CLS-episode na vaccinatie moeten direct worden herkend en behandeld. Intensieve ondersteunende therapie is meestal gerechtvaardigd. Personen met een bekende voorgeschiedenis van CLS mogen niet met dit vaccin worden gevaccineerd. Zie ook rubriek 4.3.

Neurologische voorvallen

Het Guillain-Barré-syndroom (GBS) is zeer zelden gemeld na vaccinatie met Vaxzevria. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op tekenen en symptomen van GBS om zeker te zijn van een juiste diagnose, zodat adequate ondersteunende zorg en behandeling geïnitieerd kunnen worden en andere oorzaken kunnen worden uitgesloten.

Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Vaxzevria kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van bescherming

De duur van de bescherming die door het vaccin wordt geboden is onbekend, omdat die met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

De bescherming begint vanaf ongeveer 3 weken na de eerste dosis van Vaxzevria. Personen zijn mogelijk pas 15 dagen na toediening van de tweede dosis volledig beschermd. Net als bij alle vaccins beschermt vaccinatie met Vaxzevria mogelijk niet alle gevaccineerden (zie rubriek 5.1).

Hulpstoffen

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Alcohol

Dit vaccin bevat 2 mg alcohol (ethanol) per dosis van 0,5 ml. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Vaxzevria met andere vaccins is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Vaxzevria bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Toediening van Vaxzevria tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Vaxzevria in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Bij dieronderzoek is overdracht van S-antilichamen tegen SARS-CoV-2 via de moedermelk, van vrouwelijke moedermuizen naar de jongen, waargenomen (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vaxzevria heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die vermeld staan in rubriek 4.8, kunnen echter tijdelijk invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De algehele veiligheid van Vaxzevria is gebaseerd op een analyse van gepoolde gegevens van vier klinische fase I/II-, II/III- en III-onderzoeken die worden uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, Brazilië en Zuid-Afrika en van gegevens van een aanvullend klinisch fase III-onderzoek dat wordt uitgevoerd in de Verenigde Staten, Peru en Chili. Ten tijde van de analyse zijn in totaal 56.124 deelnemers van ≥ 18 jaar gerandomiseerd en van deze deelnemers hebben 33.869 personen ten minste één dosis Vaxzevria ontvangen en 31.217 personen twee doses.

De meest gemelde bijwerkingen zijn gevoeligheid van de injectieplaats (68%), injectieplaatspijn (58%), hoofdpijn (53%), vermoeidheid (53%), myalgie (44%), malaise (44%), pyrexie (waaronder koortsigheid [33%] en koorts ≥ 38 °C [8%]), koude rillingen (32%), artralgie (27%) en misselijkheid (22%). Het merendeel van deze bijwerkingen was licht tot matig van aard en ze verdwenen doorgaans binnen een paar dagen na vaccinatie.

Postmarketing zijn binnen de eerste drie weken na vaccinatie zeer zeldzame gevallen van trombose met trombocytopeniesyndroom gemeld (zie rubriek 4.4).

Na vaccinatie met Vaxzevria kunnen gevaccineerden meerdere bijwerkingen tegelijkertijd ervaren (bijvoorbeeld myalgie/artralgie, hoofdpijn, koude rillingen, pyrexie en malaise).

In vergelijking met de eerste dosis waren bijwerkingen die werden gemeld na de tweede dosis lichter van aard en kwamen ze minder vaak voor.

Reactogeniciteit was over het algemeen lichter van aard en werd minder vaak gerapporteerd bij de populatie van oudere volwassenen (≥ 65 jaar).

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen deelnemers met of zonder voorafgaand bewijs van SARS-COV-2-infectie bij baseline.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op een analyse van gegevens uit vijf klinische onderzoeken die deelnemers ≥ 18 jaar includeerden (gepoolde gegevens uit vier klinische onderzoeken uitgevoerd in de Verenigde Staten, Brazilië en Zuid-Afrika en gegevens uit één klinisch onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten, Peru en Chili) en op gegevens van postmarketingervaring.

Bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA. De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald); binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de voorkeurstermen gerangschikt naar afnemende frequentie, en vervolgens naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie ^a
	Soms	Lymfadenopathie
	Niet bekend	Immuuntrombocytopenie ^b
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^c
	Soms	Duizeligheid Slaperigheid Lethargie
	Zelden	Aangezichtsverlamming ^d
	Zeer zelden	Guillain-Barré-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Trombose met trombocytopeniesyndroom ^e
	Niet bekend	Capillairleksyndroom Cerebrovasculaire veneuze en sinustrombose ^b
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Overgeven Diarree
	Soms	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose Pruritus Rash Urticaria
	Niet bekend	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
	Vaak	Pijn in de extremiteiten
	Soms	Spierspasmen

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Gevoeligheid, pijn, warmte, pruritus, blauwe plek op de injectieplaats ^f Vermoeidheid Malaise Koortsigheid Koude rillingen
	Vaak	Zwelling, erytheem op de injectieplaats Koorts ^g Influenza-achtige ziekte Asthenie

^a In klinische studies werd vaak voorbijgaande milde trombocytopenie gemeld (zie rubriek 4.4).

^b De gevallen zijn post-marketing gerapporteerd (zie ook rubriek 4.4).

^c Hoofdpijn inclusief migraine (soms)

^d Gebaseerd op gegevens uit het klinisch onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten, Peru en Chili. Tijdens de veiligheidsopvolgingsperiode tot 5 maart 2021, is aangezichtsverlamming (of verlamming) door vijf deelnemers in de Vaxzevriagroep gemeld. Deze begon 8 en 15 dagen na de eerste dosis en 4, 17 en 25 dagen na de tweede dosis. Van alle gevallen werd gemeld dat ze niet ernstig waren. Er zijn geen gevallen van aangezichtsverlamming gemeld in de placebogroep.

^e Ernstige en zeer zeldzame gevallen van het trombose met trombocytopeniesyndroom zijn postmarketing gerapporteerd. Deze omvatten veneuze trombose zoals cerebrale veneuze sinustrombose, splanchnische veneuze trombose, evenals arteriële trombose (zie rubriek 4.4).

^f Blauwe plek op de injectieplaats waaronder hematoom op de injectieplaats (soms).

^g Gemeten koorts ≥ 38 °C.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl met vermelding van het batchnummer/lotnummer, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met Vaxzevria. In het geval van een overdosis moet de betreffende persoon worden gemonitord en wordt een mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, overige virale vaccins; ATC-code: J07BX03

Werkingsmechanisme

Vaxzevria is een monovalent vaccin, samengesteld uit een vector van het enkelvoudige recombinante, replicatie-deficiënte chimpansee-adenovirus (ChAdOx1), die codeert voor de S-glycoproteïne van SARS-CoV-2. Het S-immunogeen van SARS-CoV-2 in het vaccin wordt tot expressie gebracht in de trimere prefusieconformatie; de coderende sequentie is niet gewijzigd om het tot expressie gebrachte S-proteïne in de prefusieconformatie te stabiliseren. Na toediening wordt de S-glycoproteïne van

SARS-CoV-2 plaatselijk tot expressie gebracht en stimuleert dan neutraliserende antilichamen en cellulaire immuunrespons, wat mogelijk bijdraagt tot de bescherming tegen COVID-19.

Klinische werkzaamheid

Analyse van gegevens uit onderzoek D8110C00001

De klinische werkzaamheid van Vaxzevria is geëvalueerd op basis van een analyse van onderzoek D8110C00001: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek, uitgevoerd in de Verenigde Staten, Peru en Chili. Mensen met ernstige en/of ongecontroleerde cardiovasculaire, maag-darmstelsel-, lever-, nier-, endocriene/metabole ziekten en neurologische aandoeningen waren uitgesloten van de onderzoeken. Dat gold ook voor mensen met ernstige immunosuppressie, zwangere vrouwen en deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van een SARS-CoV-2-infectie. Het is de bedoeling dat alle deelnemers 12 maanden worden gevolgd, voor de bepaling van de werkzaamheid tegen COVID-19.

Deelnemers ≥ 18 jaar ontvingen twee doses (5×10^{10} virale deeltjes per dosis, overeenkomend met niet minder dan $2,5 \times 10^8$ infectieuze eenheden) Vaxzevria (N = 17.662) of een placebo (zoutoplossing) (N = 8.550), toegediend via i.m. injectie op Dag 1 en Dag 29 (-3 tot +7 dagen). Het mediane dosisinterval was 29 dagen en de meerderheid van de deelnemers (95,7% en 95,3% voor respectievelijk Vaxzevria en placebo) ontvingen een tweede dosis ≥ 26 tot ≤ 36 dagen na de eerste dosis.

De demografische gegevens op baseline waren gelijkmatig verdeeld over de Vaxzevria- en de placebogroepen. Van de deelnemers die Vaxzevria kregen was 79,1% 18 tot 64 jaar oud, 20,9% 65 jaar of ouder en 43,8% van de deelnemers was vrouw. Van de gerandomiseerde personen was 79,3% blank, 7,9% was zwart, 4,2% was Aziatisch, 4,2% was inheems Amerikaans of oorspronkelijk afkomstig uit Alaska. In totaal hadden 10.376 (58,8%) deelnemers ten minste één bestaande comorbiditeit, gedefinieerd als: chronische nierziekte, COPD, verminderd immuunsysteem vanwege een solide-organtransplantatie, obesitas (BMI > 30) in het verleden, ernstige hartaandoening, sikkelcelziekte, diabetes type 1 of 2, astma, dementie, cerebrovasculaire aandoening, cystische fibrose, hoge bloeddruk, leveraandoening, pulmonaire fibrose, thalassemie of roken in het verleden. Ten tijde van de analyse was de mediane follow-up na de tweede dosis 61 dagen.

De uiteindelijke vaststelling van COVID-19 gevallen werd gedaan door een arbitragecommissie. De algehele werkzaamheid en de werkzaamheid van het vaccin per belangrijke leeftijdsgroep worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 – Werkzaamheid van Vaxzevria tegen symptomatische COVID-19 in onderzoek D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Werkzaamheid vaccin % (95%-BI) ^b
	N	Aantal COVID-19 gevallen ^a (%)	Incidentie van COVID-19 per 1.000 persoons-jaren	N	Aantal COVID-19 gevallen ^a (%)	Incidentie van COVID-19 per 1.000 persoons-jaren	
Algemeen (leeftijd ≥ 18 jaar)	17.662	73 (0,4)	35,69	8.550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3; 80,5)
Leeftijd 18-64 jaar	13.966	68 (0,5)	40,47	6.738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4; 79,9)
Leeftijd ≥ 65 jaar	3.696	5 (0,1)	13,69	1.812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2; 94,1)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep; n = aantal personen met een bevestigde gebeurtenis; BI = betrouwbaarheidsinterval.

^a Voor symptomatische COVID-19 is een positieve ‘Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction’ (RT-PCR) nodig en ten minste 1 teken of symptoom van de luchtwegen of ten minste 2 andere systemische tekenen of symptomen, zoals beschreven in het protocol.

^b De betrouwbaarheidsintervallen zijn niet aangepast voor multiplicititeit.

Ernstige of kritieke symptomatische COVID-19 werd beoordeeld als een belangrijk secundair eindpunt. Onder alle personen in de per-protocolsetting werden geen gevallen van ernstige of kritieke symptomatische COVID-19 gerapporteerd in de vaccingroep, vergeleken met 8 gemelde gevallen in de placebogroep. Er zijn 9 personen opgenomen in het ziekenhuis. Dit zijn de 8 gevallen die werden beoordeeld als ernstige of kritieke symptomatische COVID-19 in de placebogroep en één extra geval in de vaccingroep. De meerderheid van de gevallen van ernstige of kritieke symptomatische COVID-19 voldeden alleen aan het zuurstofsaturatie (SpO₂)-criterium voor ernstige ziekte ($\leq 93\%$ in kamerlucht).

Bij individuen met of zonder voorafgaand bewijs van SARS-CoV-2-infectie, was de werkzaamheid van Vaxzevria (≥ 15 dagen na dosis 2) 73,7% (95%-BI: 63,1; 80,1); 76 (0,4%) versus 135 (1,5%) gevallen van COVID-19 voor respectievelijk Vaxzevria (N = 18.563) en placebo (N = 9.031).

Bij deelnemers met een of meer comorbiditeiten die Vaxzevria kregen (≥ 15 dagen na dosis 2) was de werkzaamheid 75,2% (95%-BI: 64,2; 82,9) en bij deelnemers zonder comorbiditeit was de werkzaamheid van het vaccin 71,8% (95%-BI: 55,5; 82,1).

Analyse van gepoolde gegevens van COV002 en COV003

De klinische werkzaamheid van Vaxzevria is geëvalueerd op basis van een analyse van gepoolde gegevens van twee lopende gerandomiseerde, geblindeerde, gecontroleerde onderzoeken: een fase II/III-onderzoek, COV002, bij volwassenen ≥ 18 jaar (waaronder ouderen) in het VK en een fase III-onderzoek, COV003, bij volwassenen ≥ 18 jaar (waaronder ouderen) in Brazilië. Mensen met ernstige en/of ongecontroleerde cardiovasculaire, maag-darmstelsel-, lever-, nier-, endocriene/metabole ziekten en neurologische aandoeningen waren uitgesloten van de onderzoeken. Dat gold ook voor mensen met ernstige immunosuppressie, zwangere vrouwen en deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van een SARS-CoV-2-infectie. Influenza-vaccins kunnen 7 dagen vóór of na een dosis Vaxzevria worden toegediend. Er is gepland om alle deelnemers 12 maanden op te volgen voor beoordelingen van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID19-ziekte.

In de gepoolde werkzaamheidsanalyse ontvingen deelnemers van ≥ 18 jaar twee doses (5×10^{10} virale deeltjes per dosis overeenkomend met niet minder dan $2,5 \times 10^8$ infectieuze eenheden) Vaxzevria (N = 6.106) of het controlemiddel (meningokokkenvaccin of zoutoplossing) (N = 6.090), toegediend via intramusculaire injectie.

Als gevolg van logistieke beperkingen varieerde het interval tussen dosis 1 en dosis 2 van 3 tot 23 weken (21 tot 159 dagen), waarbij 86,1% van de deelnemers hun twee doses ontvingen binnen het interval van 4 tot 12 weken (28 tot 84 dagen).

De demografische gegevens bij baseline waren goed in balans over de Vaxzevria- en de controlegroepen. In de gepoolde analyse, onder de deelnemers die Vaxzevria ontvingen, met een dosisinterval van 4 tot 12 weken, was 87,0% van de deelnemers 18 tot 64 jaar (waarvan 13,0% 65 jaar of ouder en 2,8% 75 of ouder); 55,1% van de proefpersonen was vrouw; 76,2% was blank, 6,4% was zwart en 3,4% was Aziatisch. In totaal hadden 2.068 (39,3%) deelnemers ten minste één bestaande comorbiditeit (gedefinieerd als een BMI ≥ 30 kg/m², cardiovasculaire aandoening, luchtwegaandoening of diabetes). Ten tijde van de analyse was de mediane follow-up na dosis 2 78 dagen.

De definitieve vaststelling van COVID-19-gevallen werd uitgevoerd door een beoordelingscommissie, die ook de ernst van de ziekte aan de hand van de WHO-beoordelingsschaal voor klinische progressie bepaalde. In totaal hadden 218 deelnemers SARS-CoV-2-virologisch bevestigde COVID-19 die optrad ≥ 15 dagen na de tweede dosis met ten minste één symptoom van COVID-19 (objectieve koorts [gedefinieerd als $\geq 37,8$ °C], hoesten, kortademigheid, anosmie of ageusie) en was er geen bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2. De incidentie van COVID-19 nam in belangrijke mate af met Vaxzevria in vergelijking met het controlemiddel (zie tabel 3).

Tabel 3 Werkzaamheid van Vaxzevria tegen COVID-19 uit COV002 en COV003^a

Populatie	Vaxzevria		Controlemiddel		Vaccin-werkzaamheid % (95%-BI) ^b
	N	Aantal gevallen van COVID-19, n (%)	N	Aantal gevallen van COVID-19, n (%)	
Vergunningsschema					
4 – 12 weken (28 tot 84 dagen)	5.258	64 (1,2)	5.210	154 (3,0)	59,5 (45,8; 69,7)

N = aantal proefpersonen in elke groep; n = aantal proefpersonen met een bevestigd voorval; BI = betrouwbaarheidsinterval;

^a Werkzaamheidseindpunt was gebaseerd op bevestigde gevallen van COVID-19 bij proefpersonen van 18 jaar en ouder die seronegatief waren bij baseline, die twee doses hadden ontvangen en die deel van het onderzoek uitmaakten ≥ 15 dagen na de tweede dosis.

^b BI niet aangepast voor multiplicititeit.

De werkzaamheid van het vaccin was 62,6% (95%-BI: 50,9; 71,5) bij deelnemers die twee aanbevolen doses ontvingen met elk dosisinterval (variërend van 3 tot 23 weken), in een vooraf gespecificeerde analyse.

Met betrekking tot de ziekenhuisopname voor COVID-19 (ernst op WHO-schaal: graad ≥ 4) waren er 0 (0,0%; N = 5.258) gevallen van ziekenhuisopname voor COVID-19 bij deelnemers die twee doses Vaxzevria (≥ 15 dagen na dosis 2) kregen in vergelijking met 8 (0,2%; N = 5.210) voor het controlemiddel, waaronder één ernstig geval (ernst op WHO-schaal: graad ≥ 6), gemeld voor het controlemiddel. Bij alle deelnemers die ten minste 1 dosis kregen, vanaf 22 dagen na dosis 1, waren er 0 (0,0%, N = 8.032) gevallen van ziekenhuisopname voor COVID-19 bij deelnemers die Vaxzevria kregen in vergelijking met 14 (0,2%, N = 8.026), waaronder één fataal geval, gemelde gevallen voor het controlemiddel.

Bij deelnemers met een of meer comorbiditeiten was de werkzaamheid van het vaccin 58,3% (95%-BI: 33,6; 73,9); 25 (1,2%) vs. 60 (2,9%) gevallen van COVID-19 voor respectievelijk Vaxzevria (N = 2.068) en het controlemiddel (N = 2.040); dit was vergelijkbaar met de werkzaamheid van het vaccin die werd waargenomen bij de algehele populatie.

Er zijn aanwijzingen dat de bescherming begint vanaf ongeveer 3 weken na de eerste dosis vaccin. Een tweede dosis dient te worden toegediend met een interval van 4 tot 12 weken na de eerste dosis (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Onderzoek D8110C00001 beoordeelde de werkzaamheid van Vaxzevria bij 5.508 individuen ≥ 65 jaar; 3.696 kregen Vaxzevria en 1.812 kregen placebo. De werkzaamheid van Vaxzevria was consistent tussen de ouderen (≥ 65 jaar) en de jongere volwassenen (18-64 jaar oud).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vaxzevria in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen werd intramusculaire toediening van Vaxzevria goed verdragen. Niet-ongunstige, gemengde en/of mononucleaire celontsteking is waargenomen in de onderhuidse weefsels en skeletspier van de toedieningsplaatsen en in de aangrenzende heupzenuw, wat overeenkomt met de verwachte bevindingen na intramusculaire injectie van vaccins. Er waren geen bevindingen op de toedieningsplaatsen of heupzenuwen aan het einde van de herstelperiode, wat wijst op volledig herstel van de Vaxzevria-gerelateerde ontsteking.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd. De componenten van het vaccin hebben naar verwachting geen genotoxisch potentieel.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakte Vaxzevria geen maternale of ontwikkelingstoxiciteit na maternale blootstelling voorafgaand aan de paring, tijdens de dracht of tijdens de lactatieperiode. In deze studie werden door het vaccin geïnduceerde, detecteerbare anti-SARS-CoV-2 S-glycoproteïne maternale antilichamen overgedragen aan de foetussen en jongen, wat wijst op overdracht via respectievelijk de placenta en de moedermelk. Er zijn geen gegevens van Vaxzevria beschikbaar over de uitscheiding van het vaccin in moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-Histidine
L-Histidine-hydrochloridemonohydraat
Magnesiumchloridehexahydraat
Polysorbaat 80 (E 433)
Ethanol
Sucrose
Natriumchloride
Dinatriumedetaat(dihydraat)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit vaccin mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

6 maanden bij bewaring in een koelkast (2 °C – 8 °C)

De volgende informatie is bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg alleen in geval van een onvoorziene, tijdelijke afwijking van de vereiste temperatuur (temperatuurexcursie). Het is geen aanbevolen bewaar- of verzendconditie.

De houdbaarheid van ongeopende injectieflacons omvat de volgende onvoorziene excursies uit gekoelde opslag (2 °C – 8 °C) gedurende een enkele periode van:

- 12 uur tot maximaal 30 °C
- 72 uur tot minimaal -3 °C

Ongeopende injectieflacons moeten na een temperatuurexcursie altijd in gekoelde opslag (2 °C – 8 °C) worden teruggeplaatst.

Het optreden van een temperatuurexcursie bij ongeopende injectieflacons heeft geen invloed op de wijze waarop de injectieflacons na de eerste opening (eerste punctie van de flacon) moeten worden bewaard.

Geopende injectieflacon

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij temperaturen tot 30 °C en gedurende 48 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C). Na deze periode moet de injectieflacon worden weggegooid. Zet deze niet terug in de koelkast na bewaring buiten de koelkast.

Als alternatief kan een geopende injectieflacon maximaal 48 uur in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard als deze na elke naaldpunctie onmiddellijk teruggezet wordt in de koelkast.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het vaccin, na de eerste opening, onmiddellijk te worden gebruikt. Als het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon voor multidosering

Injectieflacon met 8 doses

4 ml suspensie in een injectieflacon met 8 doses (helder type I-glas) met stop (elastomeer met aluminium verzegeling). Elke injectieflacon bevat 8 doses van 0,5 ml. Verpakkingen van 10 injectieflacons voor multidosering.

Injectieflacon met 10 doses

5 ml suspensie in een injectieflacon met 10 doses (helder type I-glas) met stop (elastomeer met aluminium verzegeling). Elke injectieflacon bevat 10 doses van 0,5 ml. Verpakkingen van 10 injectieflacons voor multidosering.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzingen en toediening

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gebruikmakend van een aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te waarborgen.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons voor multidosering moeten bewaard worden in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Vaxzevria is een kleurloze tot lichtbruine, heldere tot licht opalescente suspensie. Gooi de injectieflacon weg als de suspensie verkleurd is of deeltjes zichtbaar zijn. Niet schudden. De suspensie niet verdunnen.

Het vaccin mag niet worden gemengd in dezelfde injectiespuit met een ander vaccin of andere geneesmiddelen.

Het Vaxzevria vaccinatieschema bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml. De tweede dosis moet tussen de 4 en 12 weken na de eerste dosis worden toegediend. Personen die als eerste dosis Vaxzevria hebben ontvangen, dienen als tweede dosis ook Vaxzevria te krijgen om het vaccinatieschema te voltooien.

Elke vaccindosis van 0,5 ml wordt opgetrokken in een injectiespuit voor intramusculaire toediening, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm. Gebruik een nieuwe naald voor de toediening, indien mogelijk.

Het is normaal dat er vloeistof in de injectieflacon achterblijft na het optrekken van de laatste dosis. Elke injectieflacon bevat een extra overvulling om er zeker van te zijn dat 8 doses (injectieflacon van 4 ml) of 10 doses (injectieflacon van 5 ml) van 0,5 ml kunnen worden toegediend. Combineer geen overtollig vaccin uit meerdere injectieflacons. Gooi ongebruikt vaccin weg.

Vanaf het moment van opening van de injectieflacon (eerste naaldpunctie) dient deze binnen 6 uur gebruikt te worden bij bewaring bij temperaturen tot 30 °C. Na deze periode moet de injectieflacon worden weggegooid. Zet deze niet terug in de koelkast. Als alternatief kan een geopende injectieflacon maximaal 48 uur in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard als deze na elke naaldpunctie onmiddellijk teruggezet wordt in de koelkast.

Verwijderen

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale richtlijnen voor farmaceutisch afval. Plaatsen met mogelijk gemorste vloeistof moeten worden gedesinfecteerd gebruikmakend van middelen met antivirale activiteit tegen adenovirussen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1529/001 10 injectieflacons voor multidosering (8 doses per injectieflacon)
EU/1/21/1529/002 10 injectieflacons voor multidosering (10 doses per injectieflacon)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2021
Datum van laatste verlenging: 9 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.